

PCT

世界知的所有権機関  
国際事務局



特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類7 A61K 45/00, 31/19, 31/40, 31/435, A61P 39/06, 43/00 // C07D 209/18, 471/04</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO00/21563</p> <p>(43) 国際公開日 2000年4月20日(20.04.00)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/05528</p> <p>(22) 国際出願日 1999年10月7日(07.10.99)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平10/292423 1998年10月14日(14.10.98) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 塩野義製薬株式会社(SHIONOGI &amp; CO., LTD.)[JP/JP] 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および</p> <p>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 藤堂 省(TODO, Satoru)[JP/JP] 〒064-0959 北海道札幌市中央区宮ヶ丘3-3-1-305 Hokkaido, (JP)</p> <p>(74) 代理人 山内秀晃, 外(YAMAUCHI, Hideaki et al.) 〒553-0002 大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号 塩野義製薬株式会社 特許部 Osaka, (JP)</p>		<p>(81) 指定国 AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54)Title: REMEDIES OR PREVENTIVES FOR ISCHEMIC REFLOW FAILURE</p> <p>(54)発明の名称 虚血再灌流障害治療または予防剤</p> <p>(57) Abstract Remedies or preventives for ischemic reflow failure which contain an sPLA<sub>2</sub> inhibitor as the active ingredient.</p>		

(57)要約

s P L A<sub>2</sub> 阻害剤を有効成分として含有する虚血再灌流障害治療または予防剤。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AL	アルバニア	EE	エストニア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LJ	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LK	スリ・ランカ	SG	シンガポール
AU	オーストラリア	FR	フランス	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AZ	アゼルバイジャン	GB	ガボン	LS	レソト	SK	スロヴァキア
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GA	ガボン	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BE	ベルギー	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MA	モロッコ	TD	チャード
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MC	モナコ	TG	トーゴ
BJ	ベナン	GN	ギニア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BR	ブラジル	GW	ギニア・ビサウ	MG	マダガスカル	TZ	タンザニア
BY	ベラルーシ	HR	クロアチア	MK	マケドニア	TM	トルクメニスタン
CA	カナダ	HU	ハンガリー		共和国	TR	トルコ
CF	中央アフリカ	ID	インドネシア	ML	マリ	TT	トリニダード・トバゴ
CG	コンゴ	IE	アイルランド	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
CH	スイス	IL	イスラエル	MR	モリタニア	UG	ウガンダ
CI	コートジボワール	IN	インド	MW	マラウイ	US	米国
CM	カメルーン	IS	アイスランド	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CN	中国	IT	イタリア	NE	ニジェール	VN	ヴェトナム
CR	コスタ・リカ	JP	日本	NL	オランダ	YC	ユーゴスラビア
CU	キューバ	KE	ケニア	NO	ノルウェー	ZA	南アフリカ共和国
CY	キプロス	KG	キルギスタン	NZ	ニュージーランド	ZW	ジンバブエ
CZ	チェッコ	KP	北朝鮮	PL	ポーランド		
DE	ドイツ	KR	韓国	PT	ポルトガル		
DK	デンマーク			RO	ルーマニア		

## 明細書

## 虚血再灌流障害治療または予防剤

## 5 技術分野

本発明は、s P L A<sub>2</sub> 阻害剤（分泌型 P L A<sub>2</sub> 阻害剤）、特に I I 型 P L A<sub>2</sub> 阻害剤を有効成分とする虚血再灌流障害治療または予防剤に関する。

## 背景技術

- 10 大手術（外科手術）を行う際には、出血をコントロールすることを目的として、臓器に直結する血管を結紮する等の手段を用いて臓器を一時的に虚血状態とする手法が用いられる。このように人為的な虚血を被った臓器は様々な障害を被る。また、このような臓器に血液を再灌流した後は、種々の原因により様々な障害が発生することが知られている。
- 15 臓器移植に関しても同様の問題が存在する。近年、移植臓器不足の解決策として、心停止個体からの臓器摘出とその移植への応用（Non-heart beating donor program: NHBD）が注目されている。しかし、現在の手術関連技術および保存技術をもってしても NHBD は 30 分の温阻血と 12 時間の冷阻血が肝移植手術成功の限界である。また、1 年後の Graft 生着率も 50% に満たない。NHBD
- 20 実現のためには心停止から低温の保存液による臓器灌流までに生じる温阻血障害、それに続く保存液中での冷阻血障害、さらには移植後の血液の再灌流に関連した組織障害を軽減することが必須である。このような作用を有する薬剤としては、エンドセリンアンタゴニスト（J. Am Coll Surg October 1997 Volume 185 358-364）、アデノシンアンタゴニスト（Transplantation Vol. 63, 217-223, No. 2, 1997）、
- 25 鉄依存性脂質過酸化阻害剤（Transplantation Vol. 63, 202-208, No. 2, 1997）等が知られている。

s P L A<sub>2</sub> 阻害剤に関しては、E P - 6 2 0 2 1 4 (特開平 7 - 0 1 0 8 3 8、  
U S - 5 5 7 8 6 3 4)、E P - 6 2 0 2 1 5 (特開平 7 - 0 2 5 8 5 0、U S  
- 5 6 8 4 0 3 4)、E P - 6 7 5 1 1 0 (特開平 7 - 2 8 5 9 3 3、U S - 5  
6 5 4 3 2 6)、W O 9 6 / 0 3 1 2 0 (特開平 1 0 - 5 0 5 3 3 6)、W O 9  
6 / 0 3 3 7 6 (特開平 1 0 - 5 0 3 2 0 8、U S - 5 6 4 1 8 0 0)、W O 9  
6 / 0 3 3 8 3 (特開平 1 0 - 5 0 5 5 8 4)、W O 9 7 / 2 1 6 6 4 (E P -  
7 7 9 2 7 1)、W O 9 7 / 2 1 7 1 6 (E P - 7 7 9 2 7 3)、W O 9 8 / 1  
8 4 6 4 (E P 8 3 9 8 0 6)、W O 9 8 / 2 4 4 3 7 (E P 8 4 6 6 8 7)、  
W O 9 8 / 2 4 7 5 6、W O 9 8 / 2 4 7 9 4、W O 9 8 / 2 5 6 0 9 等に記載  
の化合物、パラブロモフェナシルブロマイド、メパクリン、モノアライド、チエ  
ロシン A<sub>1</sub> 等が知られているが、これらの s P L A<sub>2</sub> 阻害剤が虚血再灌流障害治療  
または予防作用を有するとの報告はない。

小腸の虚血によって小腸 P L A<sub>2</sub> 活性が上昇し、P L A<sub>2</sub> 阻害剤であるキナクリ  
ンの投与によって、小腸再灌流に伴う肺障害の発生を予防することが知られてい  
る (A m . J . P h y s i o l . , 2 6 8 : G 3 9 7 ( 1 9 9 5 ) ) 。また、小  
腸虚血で上昇する P L A<sub>2</sub> は、ほとんどが I I 型であるとの報告がある (日外会  
誌 第 9 6 回 第 1 2 号 P - 8 2 3 1 9 9 5 年 1 2 月 1 日) 。しかし、これ  
らの文献には局所臓器 (小腸) の虚血、再灌流によって他の臓器 (肺) で生じる  
障害の予防について記載されており (間接的効果)、虚血をうけた局所臓器 (小  
腸) で生じる傷害の予防効果 (直接的効果) については記載されていない。すな  
わち s P L A<sub>2</sub> 阻害作用を有する化合物、特に I I 型 P L A<sub>2</sub> 阻害作用を有する化  
合物が、虚血をうけた臓器で生じる障害の治療または予防剤として有用であると  
は知られておらず、手術時に虚血状態に陥る臓器や移植手術において移植される  
臓器に有用であることについては示唆されていない。

25

発明の開示

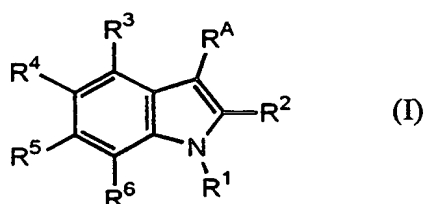
本発明は、虚血再灌流障害治療もしくは予防作用を有する薬剤を提供する。

本発明は、I) s P L A<sub>2</sub> 阻害剤を有効成分として含有する虚血再灌流障害治療または予防剤、に関する。

さらに詳しくは以下に示す I I) ~ L V I) に関する。

- 5 I I) s P L A<sub>2</sub> 阻害剤が I I 型 P L A<sub>2</sub> 阻害剤である I) 記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

I I I) 一般式 (I) :



- [式中、R<sup>1</sup>は (a) C 7 - C 2 0 アルキル、C 7 - C 2 0 アルケニル、C 7 - C 2 0 アルキニル、炭素環基、または複素環基、(b) 1 またはそれ以上、それぞれ独立して、非妨害性置換基から選択される基によって置換された (a) で示した基、または - (L<sup>1</sup>) - R<sup>7</sup> (式中、L<sup>1</sup> は水素原子、窒素原子、炭素原子、酸素原子、および硫黄原子から選択される 1 ~ 1 8 原子の 2 価の連結基であり、以下の原子の組み合わせから選択される基 ; i) 水素原子と炭素原子のみ、i i) 硫黄原子のみ、i i i) 酸素原子のみ、i v) 水素原子と窒素原子のみ、v) 水素原子、炭素原子、および硫黄原子のみ、および v i) 水素原子、炭素原子、および酸素原子のみ、R<sup>7</sup> は (a) または (b) から選択される基) から選択される基 ;

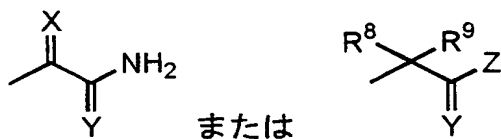
- R<sup>2</sup> は、水素原子、ハロゲン、C 1 - C 3 アルキル、C 3 - C 4 シクロアルキル、C 3 - C 4 シクロアルケニル、C 1 - C 3 アルキルオキシ、または C 1 - C 3 アルキルチオ ;

R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> は、それぞれ独立して水素原子、非妨害性置換基、または - (L<sup>2</sup>) - (酸性基) (式中、L<sup>2</sup> は酸性基との連結基を示し、酸性基との連結基の長さ

は 1 ～ 5 である)。ただし、 $R^3$  または  $R^4$  のどちらか一方は  $-(L^2)-$  (酸性基) である。 ;

$R^5$  および  $R^6$  は、それぞれ独立して水素原子、非妨害性置換基、炭素環基、非妨害性置換基で置換された炭素環基、複素環基、または非妨害性置換基で置換された複素環基 ; および、

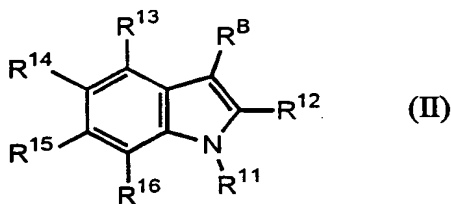
$R^A$  は式 :



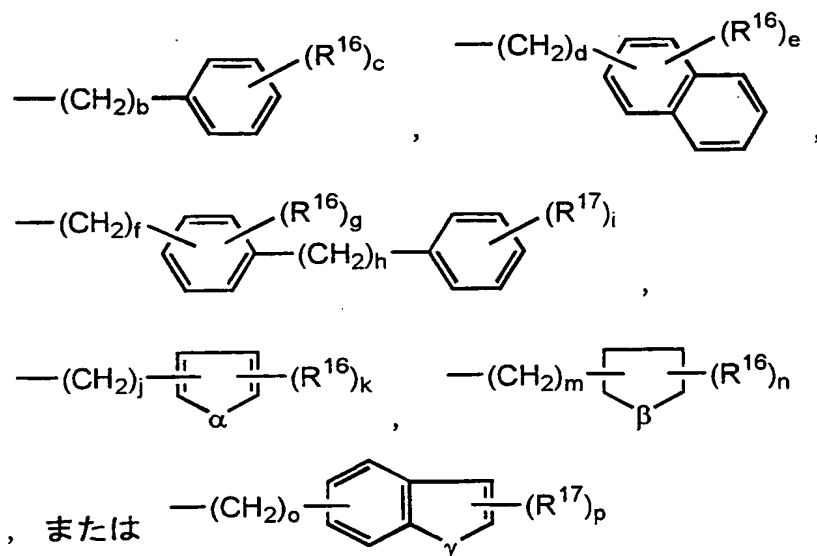
(式中、 $R^8$  および  $R^9$  はそれぞれ独立して、水素原子、C 1 - C 3 アルキル、またはハロゲン ;  $X$  および  $Y$  はそれぞれ独立して酸素原子または硫黄原子 ;  $Z$  は  $-NH_2$  または  $-NHNH_2$ ) で表わされる基]

で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とする I) 記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

I V) 一般式 (I I) :



[式中、 $R^{11}$  は、 $-(CH_2)_a-R^{10}$  ( $a$  は 1 ～ 6 の整数、 $R^{10}$  は式 :

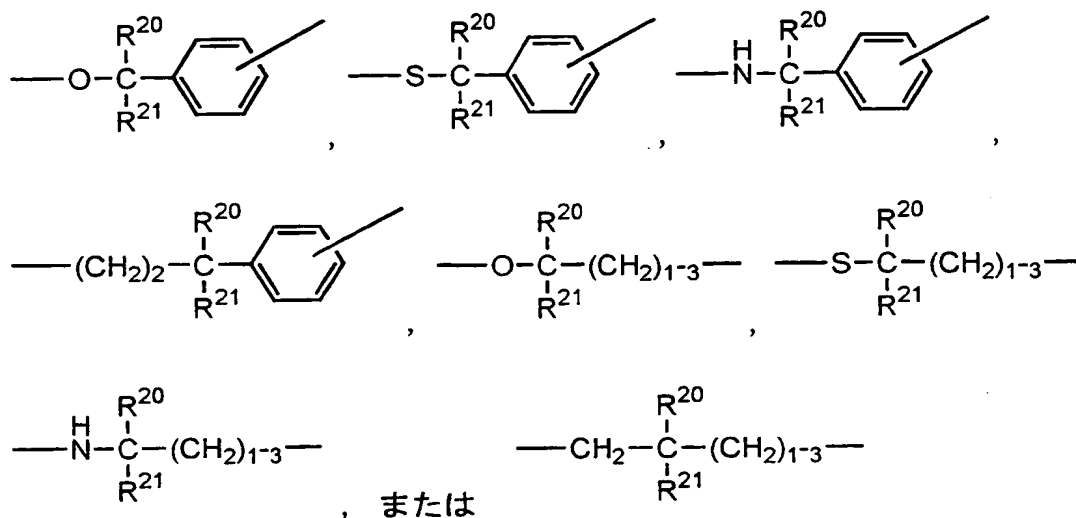


(式中、 $b$ 、 $d$ 、 $f$ 、 $h$ 、 $j$ 、 $m$ 、および  $o$  はそれぞれ独立して 0～2 の整数、 $R^{16}$  および  $R^{17}$  はそれぞれ独立してハロゲン、C1－C10 アルキル、C1－C10 アルキルオキシ、C1－C10 アルキルチオ、フェニル、および C1－C10 ハロアルキルから独立に選択される基、 $\alpha$  は酸素原子または硫黄原子、 $\beta$  は  $-\text{CH}_2-$  または  $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $\gamma$  は酸素原子または硫黄原子、 $c$ 、 $i$ 、および  $p$  は 0～5 の整数、 $e$  は 0～7 の整数、 $g$  は 0～4 の整数、 $k$  および  $n$  はそれぞれ独立して 0～3 の整数) で表わされる基；

$R^{12}$  はハロゲン、C1－C3 アルキル、または C3－C4 シクロアルキル；

10  $R^{13}$  は水素原子または  $-(L^3)-R^{18}$  (式中、 $L^3$  は  $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、または  $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph})-$ 、 $R^{18}$  は  $-\text{COOH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、または  $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、 $\text{Ph}$  はフェニルを示す)；

$R^{14}$  は水素原子または  $-(L^4)-R^{19}$  (式中、 $L^4$  は式：



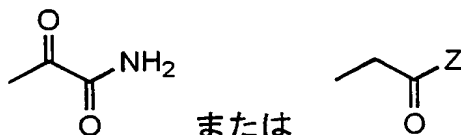
(式中、 $R^{20}$  および  $R^{21}$  はそれぞれ独立して、水素原子、C1-C10アルキル、C1-C10アラルキル、カルボキシ、アルキルオキシカルボニル、またはハロゲン)、 $R^{19}$  は  $-\text{COOH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、または  $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、

5    ただし、 $R^{13}$  および  $R^{14}$  は同時に水素原子ではない；

$R^{15}$  および  $R^{16}$  はそれぞれ独立して水素原子、C1-C6アルキル、アラルキル、C1-C6アルキルオキシ、C1-C6アルキルチオ、C1-C6ヒドロキシアリル、C2-C6ハロアルキルオキシ、ハロゲン、カルボキシ、C1-C6アルキルオキシカルボニル、アリアルオキシ、アリアルチオ、炭素環基、また

10    は複素環基；

$R^B$  は式：



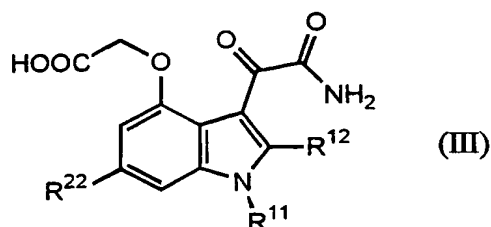
(式中、Zは前記と同意義) ]

で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、

15    またはそれらの水和物を有効成分とするI)記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。



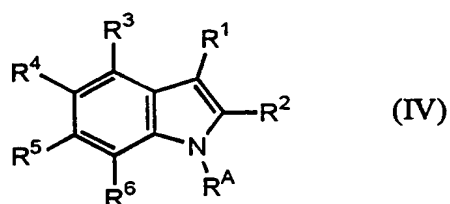
V) 一般式 ( I I I ) :



(式中、 $R^{11}$ および $R^{12}$ は前記と同意義、 $R^{22}$ は水素原子、 $C1-C6$ アルキル、カルボキシ、炭素環、または複素環)

5      で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、  
       またはそれらの水和物を有効成分とする I) 記載の虚血再灌流障害治療または予  
       防剤。

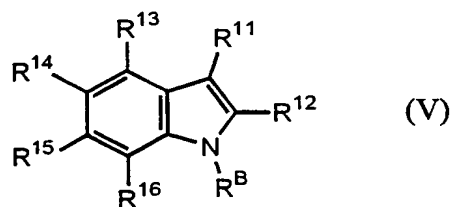
V I) 一般式 (I V) :



10 (式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、および $R^A$ は前記と同意義。ただし、 $R^3$ または $R^4$ のどちらか一方は $-(L^2)-$ (酸性基)である。)

で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とする I) 記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

15 V I I ) 一般式 (V) :

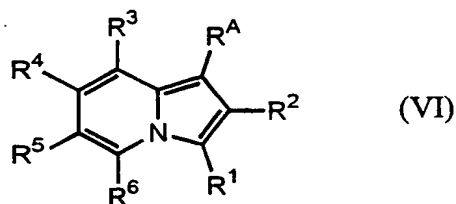


(式中、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、および $R^B$ は前記と同意義。

ただし、 $R^{13}$ および $R^{14}$ は同時に水素原子ではない)

で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とする I) 記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

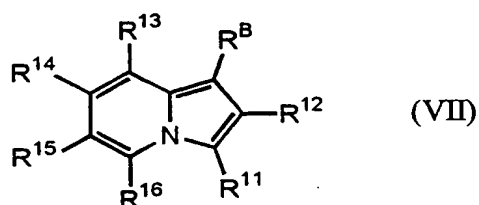
5 V I I I) 一般式 (V I) :



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、および $R^A$ は前記と同意義。ただし、 $R^3$ または $R^4$ のどちらか一方は $-(L^2)-$ (酸性基)である。)

10 で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とする I) 記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

I X) 一般式 (V I I) :

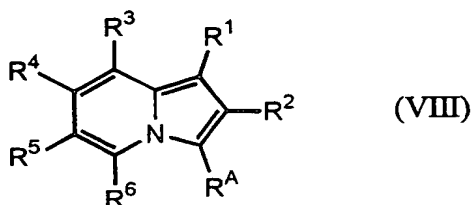


(式中、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、および $R^B$ は前記と同意義。

15 ただし、 $R^{13}$ および $R^{14}$ は同時に水素原子ではない)

で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とする I) 記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

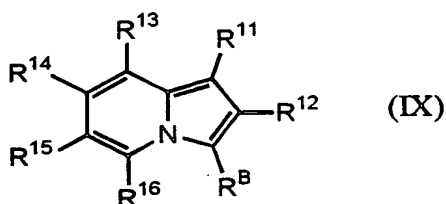
X) 一般式 (V I I I) :



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、および $R^A$ は前記と同意義。ただし、 $R^3$ または $R^4$ のどちらか一方は $-(L^2)-$ (酸性基)である。)

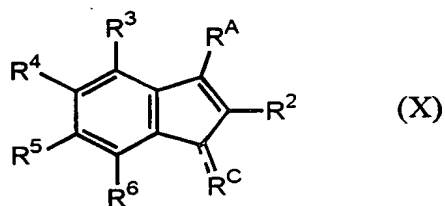
- 5 示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とする I) 記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

X I) 一般式 (IX) :



- 10 (式中、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、および $R^B$ は前記と同意義。ただし、 $R^{13}$ および $R^{14}$ は同時に水素原子ではない) 示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とする I) 記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

X I I) 一般式 (X) :



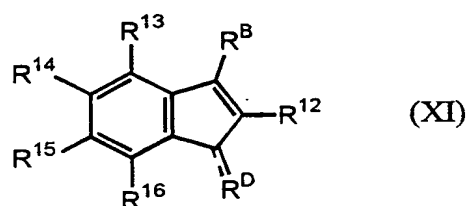
15

(式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、および $R^A$ は前記と同意義。破線は結合の存在または不存在を示す。破線が結合の不存在を示す場合は、 $R^C$ は $R^1$ と同意義)

であり、破線が結合の存在を表わす場合は、 $R^C$ は $=CH-R^1$ を示す（ $R^1$ は前記と同意義）。ただし、 $R^3$ または $R^4$ のどちらか一方は $-(L^2)-$ （酸性基）である。）

- で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、  
5 またはそれらの水和物を有効成分とする I) 記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

X I I I) 一般式 (X I) :



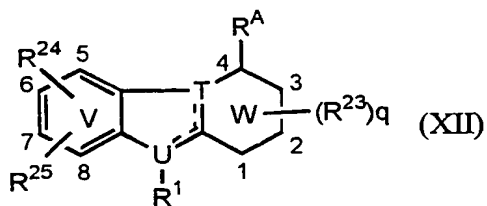
(式中、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^B$ 、および破線は前記と同意義。

- 10 破線が結合の不存在を示す場合は、 $R^D$ は $R^{11}$ と同意義であり、破線が結合の存在を表わす場合は、 $R^D$ は $=CH-(CH_2)_{a-1}-R^{10}$ を示す（ $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、および  $a$  は前記と同意義）。ただし、 $R^{13}$ および $R^{14}$ は同時に水素原子ではない)

で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、

- 15 またはそれらの水和物を有効成分とする I) 記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

X I V) 一般式 (X I I) :



[式中、 $R^1$ 、 $R^A$ 、および破線は前記と同意義；

- 20  $R^{23}$  は非妨害性置換基；

$R^{24}$ はヒドロキシまたは $-O(CH_2)_r-R^E$ （式中、 $R^E$ は水素原子、シアノ、アミノ、カルバモイル、 $-CONR^{26}R^{27}$ 、 $-NH SO_2 R^{28}$ 、または $-CO NH SO_2 R^{28}$ （式中、 $R^{26}$ および $R^{27}$ はそれぞれ独立してC1-C4アルキルまたはフェニル（C1-C4アルキル）、 $R^{28}$ はカルボキシもしくは $-COO$ （C1-C4アルキル）で置換されているフェニル、フェニル、C1-C6アルキル、トリフルオロメチル、または $-(L^2)-$ （酸性基）（式中、 $L^2$ は前記と同意義））、 $r$ は1～5の整数）；

$R^{25}$ は非妨害性置換基、炭素環、非妨害性置換基で置換された炭素環、複素環、または非妨害性置換基で置換された複素環；

10 TおよびUは一方が窒素原子、他方が炭素原子；

Vはベンゼン環または5位、6位、7位、もしくは8位に窒素原子を有するピリジン環；

Wはシクロヘキセン環、ベンゼン環、1位、2位、もしくは3位に窒素原子を有するピリジン環、または1位、2位、もしくは3位に酸素原子もしくは硫黄原子、  
 15 または1位、2位、3位、もしくは4位に窒素原子を環内に1つ有する6員複素環；

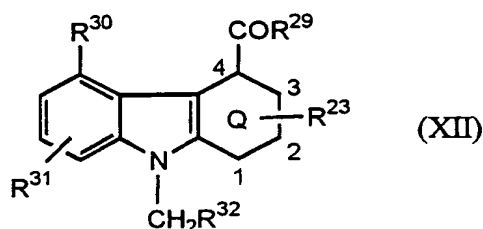
$q$ は1～3の整数；

ただし、 $R^{25}$ が水素原子および $R^1$ がベンジルの場合、 $R^{24}$ は $-O-(CH_2)$

20  $tH$ （ $t$ は1または2）ではなく、Tが窒素原子のときはWは1位、2位、もしくは3位に酸素原子もしくは硫黄原子、または1位、2位、3位、もしくは4位に窒素原子を環内に1つ有する6員複素環である。]

で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とするI)記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

25 XV) 一般式(XII)：



[式中、 $R^{23}$ は前記と同意義；

$R^{29}$ は $-NHNH_2$ または $-NH_2$ ；

$R^{30}$ はヒドロキシまたは $-O(CH_2)_r-R^F$ （式中、 $R^F$ は水素原子、カルボキシ、カルバモイル、 $-COO(C1-C4アルキル)$ 、 $-P(=O)(R^{33}R^{34})$ （式中、 $R^{33}$ および $R^{34}$ はそれぞれ独立してヒドロキシまたは $-O-(C1-C4アルキル)$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_3(C1-C4アルキル)$ 、テトラゾリル、シアノ、アミノ、 $-NH-SO_2R^{35}$ 、 $-CONH-SO_2R^{35}$ （式中、 $R^{35}$ は $C1-C6アルキル$ またはトリフルオロメチル）、フェニル、またはカルボキシもしくは $-COO(C1-C4アルキル)$ で置換されたフェニル）、 $r$ は前記と同意義）；

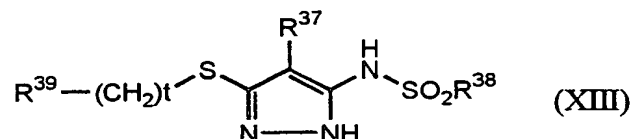
$R^{31}$ は水素原子、 $-O-(C1-C4アルキル)$ 、ハロゲン、 $C1-C6アルキル$ 、フェニル、 $(C1-C4アルキル)フェニル$ 、 $-CH_2OSi(C1-C6アルキル)$ 、フリル、チエニル、 $(C1-C6ヒドロキシアルキル)$ 、 $-(CH_2)_sR^{36}$ （式中 $R^{36}$ は水素原子、カルバモイル、 $-NR^{26}NR^{27}$ 、シアノ、またはフェニル（式中、 $R^{26}$ および $R^{27}$ は前記と同意義）、 $s$ は1～8の整数）、または $C1-C6アルキル$ 、ハロゲン、もしくはトリフルオロメチルで置換されたフェニル；

$R^{32}$ は水素原子、 $C5-C14アルキル$ 、 $C3-C14シクロアルキル$ 、ピリジル、フェニル、または $C1-C6アルキル$ 、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメチルオキシ、 $C1-C4アルキル$ オキシ、シアノ、 $C1-C4アルキル$ チオ、フェニル（ $C1-C4アルキル$ ）、 $(C1-C4アルキル)フェニル$ 、フェニル、フェニルオキシ、もしくはナフチルで置換されているフェニル；

Qはシクロヘキセン環またはベンゼン環]

で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とするI)記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

5 XVI) 一般式 (XIII) :



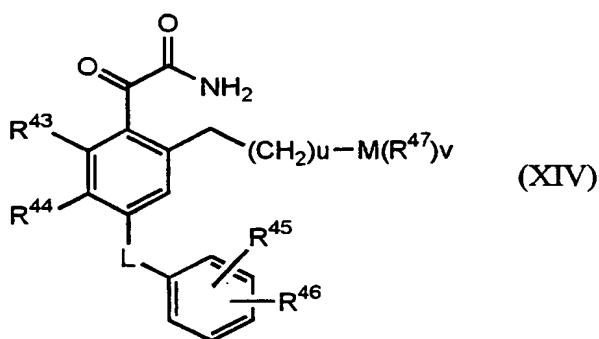
[式中、 $\text{R}^{37}$ はフェニル、イソキノリン-3-イル、ピラジニル、ピリジン-2-イル、または4位がC1-C4アルキル、C1-C4アルキルオキシ、シアノ、もしくは $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{CONH}_2$ で置換されたピリジン-2-イル；

- 10  $\text{R}^{38}$ はC1-C4アルキル、シアノ、ハロゲン、ニトロ、 $-\text{COO}$ (C1-C4アルキル)、もしくはトリフルオロメチルで1~3個所置換されていてもよいフェニル、ナフチル、またはハロゲンで1~3個所置換されていてもよいチエニル；  
 $\text{R}^{39}$ はハロゲン、フェニル、フェニル(C2-C6アルケニル)、ピリジル、ナフチル、キノリニル、(C1-C4アルキル)チアゾリル、1または2個所C1-C4アルキル、シアノ、カルバモイル、ニトロ、トリフルオロメチル、ハロゲン、C1-C4アルキルオキシ、 $-\text{COO}$ (C1-C4アルキル)、フェノキシおよび $-\text{SR}^{40}$ (式中、 $\text{R}^{40}$ はC1-C4アルキルまたはハロフェニル)からなる群から選択される置換基で置換されたフェニル、1つの $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{R}^{41}$ (式中、 $\text{R}^{41}$ はシアノ、カルボキシ、カルバモイル、またはテトラゾリル)、  
 20  $-\text{OR}^{42}$ (式中、 $\text{R}^{42}$ はシクロペンチル、シクロヘキシル、またはハロゲン)、またはC1-C4アルコキシで置換されたフェニルからなる群から選択される置換基で置換されたフェニル、またはフェニルの2つの置換基がフェニルの環状の炭素原子と一緒になってメチレンジオキシ環を形成した基；

tは1~5の整数]

で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とする I) 記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

X V I I) 一般式 (X I V) :



5

[式中、 $R^{43}$ および $R^{44}$ はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲンまたはC1-C4アルキル；

$R^{45}$ および $R^{46}$ はそれぞれ独立して水素原子、C1-C4アルキル、C1-C4アルキルオキシ、C1-C4アルキルチオ、ハロゲン、フェニル、またはハロ

10 ゲンで置換されたフェニル；

$R^{47}$ は水素原子またはC1-C4アルキル；

Mは $-CO_2-$ 、 $-PO_3-$ 、または $-SO_3-$ ；

Lは $-O-$ または $-(CH_2)_{0-1}-$ ；

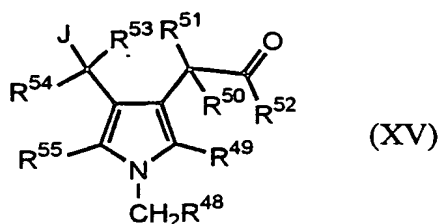
u は 1 ~ 8 の整数；

15 Mが $-CO_2-$ もしくは $-PO_3-$ の場合はvは1、Mが $-SO_3-$ の場合はvは1または2]

で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とする I) 記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

20 X V I I I) 一般式 (X V) :

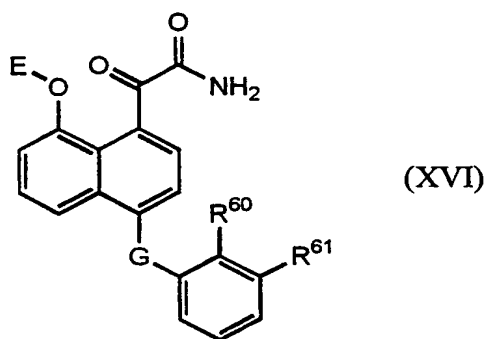




- [式中、 $R^{48}$ は水素原子、 $C1-C4$ アルキル、フェニル、または1または2箇所 $C1-C4$ アルキル、 $C1-C4$ アルキルオキシ、フェニル( $C1-C4$ アルキル)、 $C1-C4$ アルキルチオ、ハロゲンもしくはフェニルからなる群から選択される置換基によって置換されたフェニル；
- $R^{49}$ は水素原子、 $C1-C4$ アルキル、ハロゲン、 $C1-C4$ アルキルオキシ、または $C1-C4$ アルキルチオ；
- $R^{50}$ および $R^{51}$ はそれぞれ独立してハロゲンまたは $R^{50}$ と $R^{51}$ が一緒になって $=O$ ；
- 10  $R^{52}$ は $-NH_2$ または $-NHNH_2$ ；
- $R^{53}$ および $R^{54}$ はともに水素原子または $R^{53}$ および $R^{54}$ の一方が水素原子の場合、他方は $C1-C4$ アルキルまたは $-(CH_2)_{0-4}-R^{56}$ (式中、 $R^{56}$ は $-CO_2R^{57}$ 、 $-PO_3(R^{57})_2$ 、 $-PO_4(R^{57})_2$ 、または $-SO_3R^{57}$ (式中、 $R^{57}$ はそれぞれ独立して $C1-C4$ アルキル))または $R^{53}$ と $R^{54}$
- 15 が一緒になって $=O$ または $=S$ ；
- $R^{55}$ は水素原子、メチル、またはエチル；
- Jは $R^{58}-(C1-C6$ アルキル) $-$ 、 $R^{58}-(C2-C6$ アルケニル) $-$ 、またはオルト位が $R^{58}$ で置換されたフェニル(式中、 $R^{58}$ は $-(CH_2)_{1-4}$
- $R^{59}$ (式中、 $R^{59}$ は $-CO_2R^{57}$ 、 $-PO_3(R^{57})$ 、 $-PO_4(R^{57})_2$ 、
- 20 または $-SO_3R^{57}$ (式中、 $R^{57}$ は前記と同意義))、さらに上記フェニル基は水素原子、 $C1-C4$ アルキル、ハロゲン、および $C1-C4$ アルキルオキシからなる群から選択される1または2の置換基で置換されているか、または上記フェニル基がさらにフェニル基と縮合しナフチル基を形成してもよい。)]

で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とする I) 記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

XIX) 一般式 (XVI) :



5

[式中、 $R^{60}$ と $R^{61}$ はそれぞれ独立して水素原子または非妨害性置換基、ただし、 $R^{60}$ または $R^{61}$ の少なくとも一方は水素原子である；

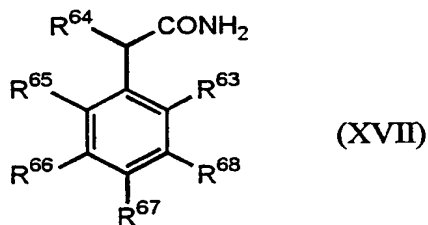
Gは $-\text{CH}_2-$ または $-\text{O}-$ ；

Eは $-(\text{CH}_2)_{1-3}R^{62}$  (式中 $R^{62}$ は $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、および $-\text{PO}$

10  $(\text{OH})_2$ からなる群から選択される酸性基]

で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とする I) 記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

XX) 一般式 (XVII) :



15

[式中、 $R^{63}$ は水素原子または $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-8}R^{69}$  (式中、 $R^{69}$ は $-\text{CO}_2R^{70}$ 、 $-\text{PO}_3(R^{70})_2$ 、または $-\text{SO}_3R^{70}$  (式中、 $R^{70}$ はそれぞれ独立して水素原子またはC1-C4アルキル)) ；

$R^{64}$ は水素原子またはヒドロキシ；

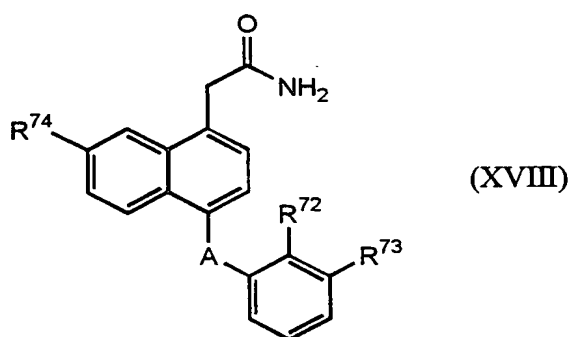
$R^{65}$ および $R^{66}$ はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン、またはC1-C4アルキル；

5  $R^{67}$ および $R^{68}$ のどちらか一方は $-B-R^{71}$ 、他方が水素原子（式中、Bは-O-または $-CH_2-$ 、 $R^{71}$ はフェニル、1または2個所ハロゲン、C1-C4アルキル、C1-C4アルキルオキシ、フェニル、または1または2つのハロゲンで置換されたフェニルからなる群から選択される置換基で置換されているフェニル）；

10 ただし、 $R^{68}$ が $-B-R^{71}$ の場合、 $R^{63}$ は水素原子； $R^{63}$ 、 $R^{64}$ 、 $R^{65}$ 、 $R^{66}$ 、および $R^{68}$ が水素原子、 $R^{67}$ が $-O-R^{71}$ である場合は、 $R^{71}$ はフェニルでない； $R^{63}$ 、 $R^{64}$ 、 $R^{65}$ 、 $R^{66}$ 、および $R^{68}$ が水素原子、 $R^{67}$ が $-CH_2-R^{71}$ である場合は、 $R^{71}$ は1つのメトキシ基または2つのクロロ基で置換されたフェニルではない]

15 で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とするI)記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

XXI) 一般式 (XVIII) :



20 [式中、 $R^{72}$ および $R^{73}$ はそれぞれ独立して水素原子または非妨害性置換基、ただし、 $R^{72}$ および $R^{73}$ の少なくとも一方は水素原子である；

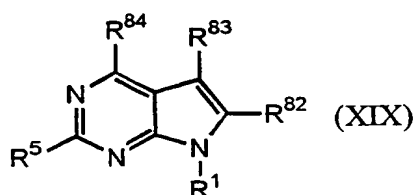
$R^{74}$ は水素原子、 $-O-(CH_2)_{2-4}-R^{75}$ 、 $-O-[CH(CH_3)]_{2-4}$

—R<sup>75</sup>、または—O—[CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)]<sub>2-4</sub>—R<sup>75</sup>（式中、R<sup>75</sup>は—CO<sub>2</sub>H、—PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、または—SO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>）；

Aは—O—または—CH<sub>2</sub>—

- 5 示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とする I) 記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

XXII) 一般式 (XIX) :



[式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>5</sup>は前記と同意義；

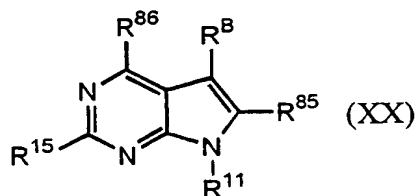
- 10 R<sup>82</sup>は水素原子または1から4の水素原子以外の原子に必要な水素原子が結合した基；

R<sup>83</sup>は—(L<sup>5</sup>)—R<sup>A</sup>（式中、L<sup>5</sup>は単結合、—CH<sub>2</sub>—、—O—、—S—、—NH—、または—C(=O)—、R<sup>A</sup>は前記と同意義）；

R<sup>84</sup>は—(L<sup>6</sup>)—(酸性基)（式中、L<sup>6</sup>は酸性基との連結基）]

- 15 示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とする I) 記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

XXIII) 一般式 (XX) :



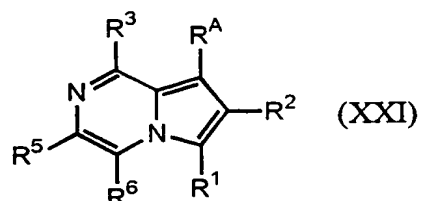
- 20 [式中、R<sup>11</sup>、R<sup>15</sup>、およびR<sup>8</sup>は前記と同意義；

$R^{8,6}$ は水素原子、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、  
C1-C3アルキルオキシ、C1-C3アルキルチオ、C1-C3ハロアルキル、  
C1-C3ヒドロキシアルキル、またはハロゲン；

$R^{8,6}$ は $-(L^3)-R^{1,8}$ （式中、 $L^3$ および $R^{1,8}$ は前記と同意義）]

- 5    で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、  
またはそれらの水和物を有効成分とするI)記載の虚血再灌流障害治療または予  
防剤。

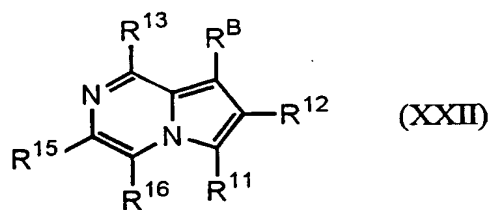
XXIV) 一般式 (XXI) :



- 10   (式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、および $R^A$ は前記と同意義)

で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、  
またはそれらの水和物を有効成分とするI)記載の虚血再灌流障害治療または予  
防剤。

XXV) 一般式 (XXII) :

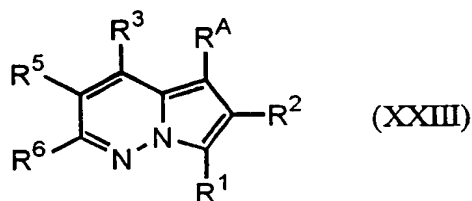


15

(式中、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、および $R^B$ は前記と同意義)

で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、  
またはそれらの水和物を有効成分とするI)記載の虚血再灌流障害治療または予  
防剤。

- 20    XXVI) 一般式 (XXIII) :

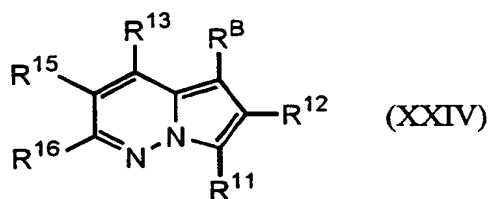


(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、およびR<sup>4</sup>は前記と同意義)

で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とする I) 記載の虚血再灌流障害治療または予

5 防剤。

XXV I I) 一般式 (XXIV) :



(式中、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>、およびR<sup>14</sup>は前記と同意義)

で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、

10 またはそれらの水和物を有効成分とする I) 記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

XXV I I I) [3-(2-アミノ-1, 2-ジオキソエチル)-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-4-イル] オキシ] 酢酸、d l-2-[[3-(2-アミノ-1, 2-ジオキソエチル)-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-4-イル] オキシ] プロパン酸、[[3-(2-アミノ-1, 2-ジオキソエチル)-1-([1, 1'-ビフェニル]-2-イルメチル)-2-メチル-1H-インドール-4-イル] オキシ] 酢酸、[[3-(2-アミノ-1, 2-ジオキソエチル)-1-([1, 1'-ビフェニル]-3-イルメチル)-2-メチル-1H-インドール-4-イル] オキシ] 酢酸、[[3-(2-アミノ-1, 2-ジオキソエチル)-1-([1, 1'-

15

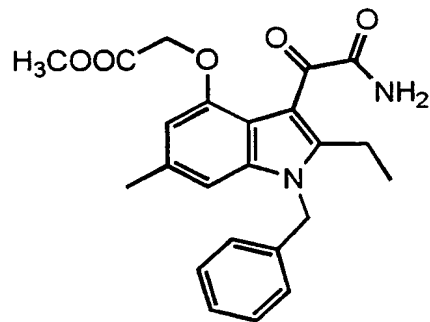
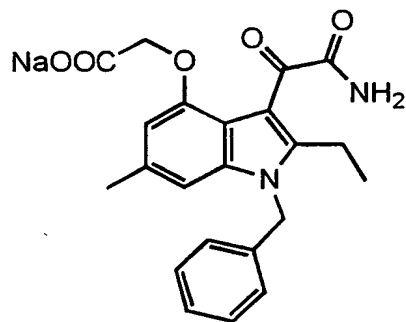
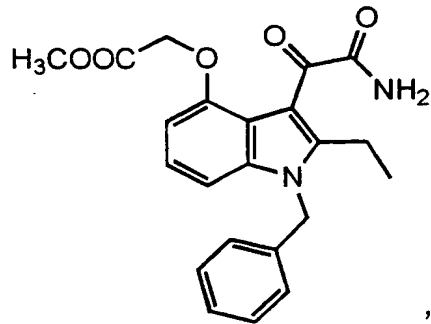
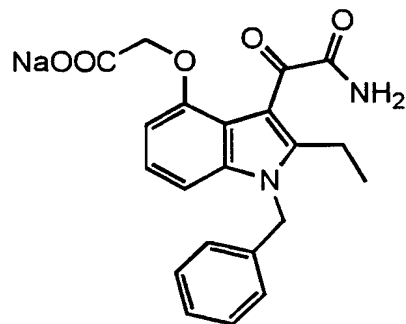
20

- ビフェニル] - 4 - イルメチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル]  
 オキシ] 酢酸、[ [ 3 - ( 2 - アミノ - 1, 2 - ジオキソエチル) - 1 - [ ( 2, 6 - ジクロロフェニル) メチル] - 2 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル]  
 オキシ] 酢酸、[ [ 3 - ( 2 - アミノ - 1, 2 - ジオキソエチル) - 1 - [ ( 4 -  
 5 フルオロフェニル) メチル] - 2 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル] オ  
 キシ] 酢酸、[ [ 3 - ( 2 - アミノ - 1, 2 - ジオキソエチル) - 2 - メチル -  
 1 - [ ( 1 - ナフチル) メチル] - 1 H - インドール - 4 - イル] オキシ] 酢酸、  
 [ [ 3 - ( 2 - アミノ - 1, 2 - ジオキソエチル) - 2 - エチル - 1 - (フェニ  
 ルメチル) - 1 H - インドール - 4 - イル] オキシ] 酢酸、[ [ 3 - ( 2 - アミ  
 10 ノ - 1, 2 - ジオキソエチル) - 2 - エチル - 6 - メチル - 1 - (フェニルメチ  
 ル) - 1 H - インドール - 4 - イル] オキシ] 酢酸、[ [ 3 - ( 2 - アミノ - 1, 2 -  
 ジオキソエチル) - 6 - カルボキシー - 2 - エチル - 1 - (フェニルメチル)  
 - 1 H - インドール - 4 - イル] オキシ] 酢酸、[ [ 3 - ( 2 - アミノ - 1, 2 -  
 ジオキソエチル) - 1 - [ ( 3 - クロロフェニル) メチル] - 2 - エチル - 1  
 15 H - インドール - 4 - イル] オキシ] 酢酸、[ [ 3 - ( 2 - アミノ - 1, 2 - ジ  
 オキソエチル) - 1 - ( [ 1, 1' - ビフェニル] - 2 - イルメチル) - 2 - エ  
 チル - 1 H - インドール - 4 - イル] オキシ] 酢酸、[ [ 3 - ( 2 - アミノ - 1, 2 -  
 ジオキソエチル) - 1 - ( [ 1, 1' - ビフェニル] - 2 - イルメチル) -  
 2 - プロピル - 1 H - インドール - 4 - イル] オキシ] 酢酸、[ [ 3 - ( 2 - ア  
 20 ミノ - 1, 2 - ジオキソエチル) - 2 - シクロプロピル - 1 - (フェニルメチル)  
 - 1 H - インドール - 4 - イル] オキシ] 酢酸、[ [ 3 - ( 2 - アミノ - 1, 2 -  
 ジオキソエチル) - 1 - ( [ 1, 1' - ビフェニル] - 2 - イルメチル) - 2 -  
 シクロプロピル - 1 H - インドール - 4 - イル] オキシ] 酢酸、4 - [ [ 3 -  
 ( 2 - アミノ - 1, 2 - ジオキソエチル) - 2 - エチル - 1 - (フェニルメチル)  
 25 - 1 H - インドール - 5 - イル] オキシ] ブタン酸、2 - [ [ 1 - ( 2 - アミノ  
 - 1, 2 - ジオキソエチル) - 2 - エチル - 3 - フェニルメチルインドリジン -

- 8-イル] オキシ] 酢酸、2- [[1- (2-アミノ-1, 2-ジオキソエチル) - 3- (2-ビフェニル) メチル- 2-エチルインドリジン- 8-イル] オキシ] 酢酸、2- [[1- (2-アミノ-1, 2-ジオキソエチル) - 3- (2-ビフェニル) メチル- 2-シクロプロピルインドリジン- 8-イル] オキシ] 酢酸、
- 5 2- [[3- (2-アミノ-2-オキソエチル) - 2-エチル- 1-フェニルメチレン- 1H-インデン- 4-イル] オキシ] 酢酸、2- [[3- (2-アミノ-2-オキソエチル) - 2-エチル- 1- (1-ナフチル) メチレン- 1H-インデン- 4-イル] オキシ] 酢酸、2- [[8- (2-アミノ-1, 2-ジオキソエチル) - 7-エチル- 3-メチル- 6-フェニルメチル [1, 2-a] ピラジン- 1-イル] オキシ] 酢酸、2- [[8- (2-アミノ-1, 2-ジオキソエチル) - 7-エチル- 3-メチル- 6- (2-ビフェニル) メチル [1, 2-a] ピラジン- 1-イル] オキシ] 酢酸、2- [[8- (2-アミノ-1, 2-ジオキソエチル) - 6-シクロプロピルメチル- 7-エチル- 3-メチル [1, 2-a] ピラジン- 1-イル] オキシ] 酢酸、2- [[8- (2-アミノ-1, 2-ジオキソエチル) - 7-エチル- 3-フェニル- 6-フェニルメチル [1, 2-a] ピラジン- 1-イル] オキシ] 酢酸、2- [[5- (2-アミノ-1, 2-ジオキソエチル) - 6-エチル- 7-フェニルメチル [1, 2-b] ピリダジン- 4-イル] オキシ] 酢酸、2- [[5- (2-アミノ-1, 2-ジオキソエチル) - 2, 6-ジメチル- 7-フェニルメチル [1, 2-b] ピリダジン- 4-イル] オキシ] 酢酸、2- [[5- (2-アミノ-1, 2-ジオキソエチル) - 6-エチル- 2-フェニル- 7-フェニルメチル [1, 2-b] ピリダジン- 4-イル] オキシ] 酢酸、および (5-カルバモイル- 9-シクロヘキシルメチル- 9H-カルバゾール- 4-イルオキシ) 酢酸から選択される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする I) 記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。
- 25

XXIX) 式:





, または

で示される化合物、またはそれらの水和物を有効成分とする I) 記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

5 XXX) sPLA<sub>2</sub> 阻害剤を含有することを特徴とする、手術または心停止により虚血状態にある臓器の保存液。

XXXX I) sPLA<sub>2</sub> 阻害剤を含有することを特徴とする、臓器手術において供給者から摘出された臓器の保存液。

XXXX II) sPLA<sub>2</sub> 阻害剤が II 型 PLA<sub>2</sub> 阻害剤である XXX) または XXX I) 記載の保存液。

10 XXX III) sPLA<sub>2</sub> 阻害剤が III) ~ XXIX) のいずれかに記載の化合物である XXX) または XXX I) 記載の保存液。

XXXX IV) 臓器が心臓、肝臓、脾臓、腎臓、または小腸である XXX) ~ XXX III) のいずれかに記載の保存液。

15 XXX V) sPLA<sub>2</sub> 阻害剤を投与することを特徴とする虚血再灌流障害の予防方法。

XXXX VI) 手術または心停止による虚血が生じる前に sPLA<sub>2</sub> 阻害剤を投

与することを特徴とする虚血再灌流障害の予防方法。

XXXV I I) s P L A<sub>2</sub> 阻害剤を含有する溶液を保存液として用いることを特徴とする、手術または心停止により虚血状態にある臓器における虚血再灌流障害の予防方法。

- 5 XXXV I I I) 手術または心停止によって虚血状態にある臓器に血液を再灌流する以前に s P L A<sub>2</sub> 阻害剤を投与することを特徴とする虚血再灌流障害の予防方法。

XXX I X) 手術または心停止によって虚血状態にある臓器に血液を再灌流した後に s P L A<sub>2</sub> 阻害剤を投与することを特徴とする虚血再灌流障害の予防方法。

- 10 X L) s P L A<sub>2</sub> 阻害剤が I I 型 P L A<sub>2</sub> 阻害剤である XXX V) ~ XXX I X) のいずれかに記載の予防方法。

X L I) s P L A<sub>2</sub> 阻害剤が I I I) ~ X X I X) のいずれかに記載の化合物である XXX V) ~ XXX I X) のいずれかに記載の予防方法。

- 15 X L I I) 臓器が心臓、肝臓、脾臓、腎臓、または小腸である XXX V I I) ~ X L I) のいずれかに記載の予防方法

X L I I I) s P L A<sub>2</sub> 阻害剤を投与することを特徴とする虚血再灌流障害の治療方法。

- 20 X L I V) s P L A<sub>2</sub> 阻害剤を含有する溶液を保存液として用いることを特徴とする、手術または心停止により虚血状態にある臓器における虚血再灌流障害の治療方法。

X L V) 手術または心停止によって虚血状態にある臓器に血液を再灌流する以前に s P L A<sub>2</sub> 阻害剤を投与することを特徴とする虚血再灌流障害の治療方法。

X L V I) 手術または心停止によって虚血状態にある臓器に血液を再灌流した後に s P L A<sub>2</sub> 阻害剤を投与することを特徴とする虚血再灌流障害の治療方法。

- 25 X L V I I) s P L A<sub>2</sub> 阻害剤が I I 型 P L A<sub>2</sub> 阻害剤である X L I I I) ~ X L V I) のいずれかに記載の治療方法。

X L V I I I) s P L A<sub>2</sub> 阻害剤が I I I) ~ X X I X) のいずれかに記載の化合物である X L I I I) ~ X L V I) のいずれかに記載の治療方法。

I L) 臓器が心臓、肝臓、脾臓、腎臓、または小腸である X L I V) ~ X L V I I I) のいずれかに記載の治療方法。

5 L) s P L A<sub>2</sub> 阻害剤を含有する保存液を用いて、摘出した臓器を保存することを特徴とする臓器の保存方法。

L I) s P L A<sub>2</sub> 阻害剤が I I 型 P L A<sub>2</sub> 阻害剤である L) 記載の保存方法。

L I I) s P L A<sub>2</sub> 阻害剤が I I I) ~ X X I X) のいずれかに記載の化合物である L) 記載の保存方法。

10 L I I I) 臓器が心臓、肝臓、脾臓、腎臓、または小腸である L) ~ L I I I) のいずれかに記載の保存方法。

L I V) 虚血再灌流障害を治療または予防するために用いる医薬品を製造するための s P L A<sub>2</sub> 阻害剤の使用。

15 L V) 虚血再灌流障害を治療または予防するために用いる医薬品を製造するための I I 型 P L A<sub>2</sub> 阻害剤の使用。

L V I) 虚血再灌流障害を治療または予防するために用いる医薬品を製造するための I I I) ~ X X I X) のいずれかに記載の化合物の使用。

本明細書中、「虚血再灌流障害」とは、手術または心停止によって臓器が虚血状態に陥ることから生じる臓器の障害、および／または、再灌流後に生じる臓器  
20 の障害を挙げることができる。好ましくは、虚血状態に陥る臓器と障害を生じる臓器は同一の臓器である。臓器移植手術においては、心停止から低温の保存液による臓器灌流までに生じる温阻血障害、それに続く保存液中での冷阻血障害、さらには移植後の血液の再灌流に関連した組織障害を挙げることができる。

本明細書中、「手術または心停止により虚血状態にある臓器」とは、手術もしくは心停止による虚血が生じた状態で体内にある臓器または手術もしくは心停止  
25 による虚血が生じた状態で摘出された臓器を挙げることができる。特に臓器移植

手術においては、供給者（ドナー：donor）から摘出された臓器を挙げる事ができる。

本明細書中、「保存液」とは他の薬効成分（例えば、F O Y等のプロテアーゼ阻害剤、免疫抑制剤等）、安定化剤等を含んでいてもよい臓器の保存をするための溶液をいう。

本明細書中、「臓器」としては、手術の際に虚血を被る臓器または臓器移植に用いることができる臓器を挙げる事ができる。例えば、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、小腸等を挙げる事ができる。好ましい臓器としては心臓、肝臓、脾臓、腎臓が挙げられる。さらに好ましくは肝臓が挙げられる。

10 本明細書中、「手術または心停止による虚血が生じる前に s P L A<sub>2</sub> 阻害剤を投与する」とは、例えば、手術を行う際に大量の出血等を防ぐために、臓器に直結している動脈および静脈をクランプする以前に P L A<sub>2</sub> 阻害剤を投与することまたは臓器移植手術に置いて供給者（ドナー：donor）側の心臓が停止する以前に s P L A<sub>2</sub> 阻害剤を投与することを挙げる事ができる。投与方法としては静脈注射、経口投与等が挙げられる。

本明細書中、「s P L A<sub>2</sub> 阻害剤を含有する溶液を保存液として用いる」とは、例えば、手術を行う際に直結している動脈または静脈を結紮された臓器の保存液として s P L A<sub>2</sub> 阻害剤を含有する溶液を用いること、移植手術を行う際にドナーから摘出された臓器を受容者（レシピエント：recipient）に移植するまでの臓器の保存液として s P L A<sub>2</sub> 阻害剤を含有する溶液を用いること等を挙げる事ができる。保存する方法としては、単に臓器を保存液に接触させる方法、臓器に保存液を還流させる方法等が挙げられる。

本明細書中、「手術または心停止によって虚血状態にある臓器に血液を再灌流する以前に s P L A<sub>2</sub> 阻害剤を投与する」とは、例えば、手術において虚血状態にある臓器に血液を再灌流した際に直ちに s P L A<sub>2</sub> 阻害剤が到達できるように、再灌流前に体内に s P L A<sub>2</sub> 阻害剤を投与することまたは臓器移植手術において

はレシピエントに臓器を移植する以前に s P L A<sub>2</sub> 阻害剤を投与すること等を挙げることができる。投与方法としては静脈注射、経口投与等が挙げられる。

本明細書中、「手術または心停止によって虚血状態にある臓器に血液を再灌流した後に s P L A<sub>2</sub> 阻害剤を投与する」とは、例えば、手術において虚血状態にある臓器に血液を再灌流した後に s P L A<sub>2</sub> 阻害剤を投与すること、臓器移植手術においてはレシピエントに臓器を移植した後に s P L A<sub>2</sub> 阻害剤を投与すること等を挙げることができる。投与方法としては、静脈注射、経口投与等が挙げられる。

本明細書中、「s P L A<sub>2</sub> 阻害剤を含有する保存液を用いて、摘出した臓器を保存することを特徴とする臓器の保存方法」としては、s P L A<sub>2</sub> 阻害剤を含有する保存液を摘出した臓器に接触させることによる保存方法、摘出した臓器中に s P L A<sub>2</sub> 阻害剤を含有する保存液を還流する方法等が挙げられる。

虚血再灌流障害治療または予防作用を有する化合物が、酸性または塩基性の官能基を有する化合物である場合は、そのもとの化合物よりも水溶性が高く、かつ生理的に適切な様々な塩を形成することができる。代表的な製薬上許容される塩には、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アルミニウム等のアルカリ金属およびアルカリ土類金属の塩が含まれるがそれらに限定されない。塩は溶液中の酸を塩基で処理するか、または酸をイオン交換樹脂に接触させることによって遊離の酸から簡便に製造される。虚血再灌流障害治療または予防作用を有する化合物の比較的無毒の無機塩基及び有機塩基の付加塩、例えば、該化合物と塩を形成するに十分な塩基性を有する窒素塩基から誘導されるアミンカチオン、アンモニウム、第四級アンモニウムは製薬上許容される塩の定義に含まれる（例えば、S. M. Berge ら, “Pharmaceutical Salts,” J. Phar. Sci., 66, 1-19 (1977)）。さらに虚血再灌流障害治療または予防作用を有する化合物の塩基性基は適当な有機または無機の酸と反応させてアセテート、ベンゼンスルホネート、ベンゾエート、ビ

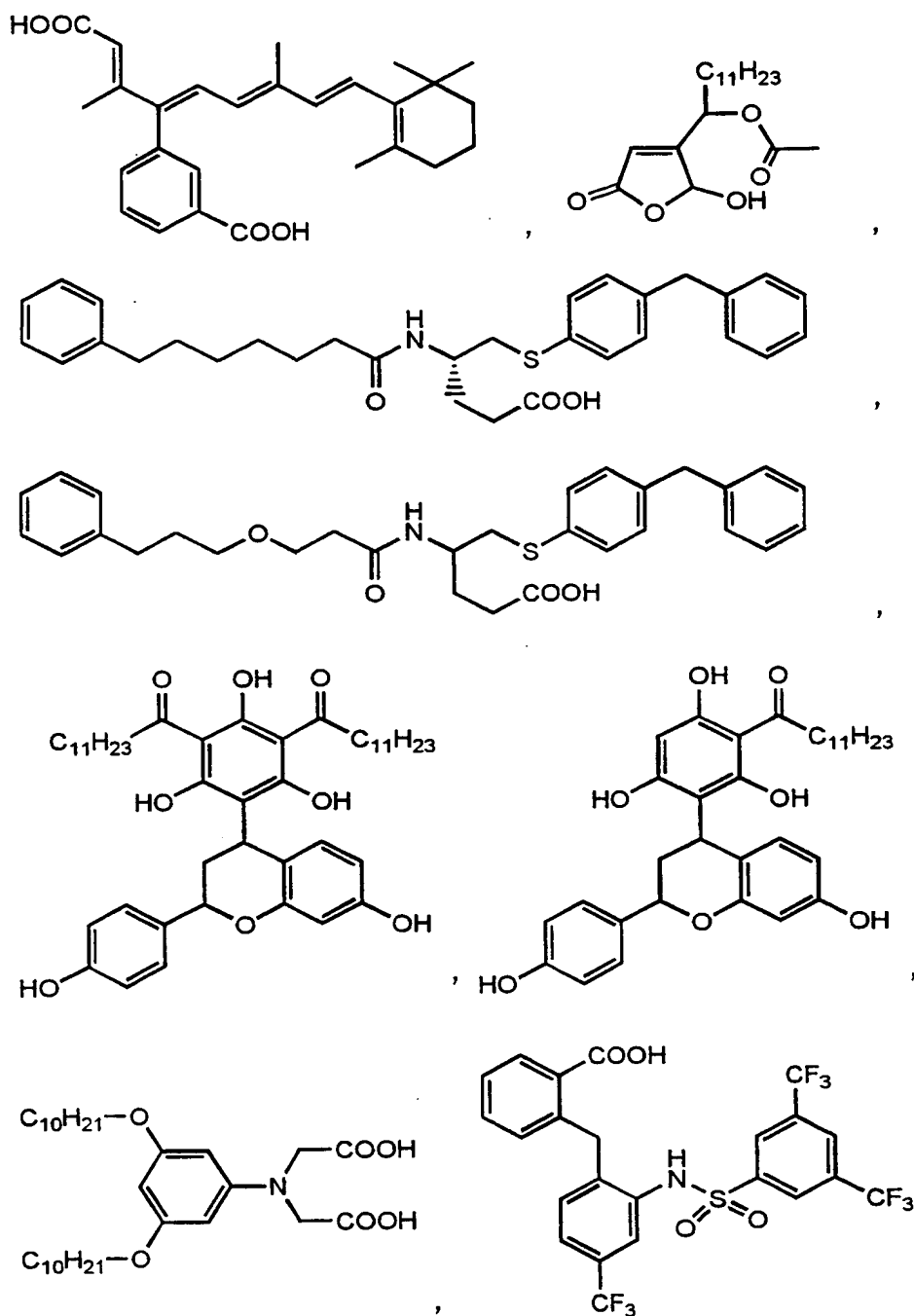
カルボネート、ビスルフェート、ピタータレート、ボレート、ブロミド、カムシレート、カーボネート、クロライド、クラブラネート、シトレート、エデテート、エジシレート、エストレート、エシレート、フルオライド、フマレート、グルセプテート、グルコネート、グルタメート、グリコリアルサニレート、ヘキシルレ  
5   ゾルシネート、ヒドロキシナフトエート、イオダイド、イソチオネート、ラクテ  
ート、ラクトビオネート、ラウレート、マレート、マルセエート、マンデレート、  
メシレート、メチルブロミド、メチルニトレート、メチルスルフェート、ムケー  
ト、ナプシレート、ニトレート、オレエート、オキサレート、パルミテート、パ  
ントセネート、ホスフェート、ポリガラクトウロネート、サリシレート、ステア  
10   レート、スバセテート、スシネート、タネート、タルトレート、トシレート、ト  
チフルオロアセテート、トリフルオロメタンスルホネート、バレレート等の塩を  
形成する。水和物を形成する時は、任意の数の水分子と配位していてもよい。

虚血再灌流障害治療または予防作用を有する化合物が 1 またはそれ以上のキラ  
ル中心を有する場合は、光学活性体として存在し得る。同様に、該化合物がアル  
15   ケニルまたはアルケニレンを含む場合は、シスおよびトランス異性体の可能性が  
存在する。R-およびS-異性体、シスおよびトランス異性体の混合物やラセミ  
混合物を含むR-およびS-異性体の混合物は、本発明の範囲に包含される。不  
斉炭素原子はアルキル基のような、置換基にも存在し得る。このような異性体は  
すべて、それらの混合物と同様に本発明に包含される。特定の立体異性体が所望  
20   である場合は、あらかじめ分割した不斉中心を有する出発物質を、立体特異的反  
応に付する当業者には公知の方法により製造するか、または立体異性体の混合物  
を製造してから公知の方法により分割する方法により製造する。

プロドラッグは、化学的または代謝的に分解できる基を有する虚血再灌流障害  
治療または予防作用を有する化合物の誘導体であり、加溶媒分解によりまたは生  
25   理学的条件下でインビボにおいて薬学的に活性な化合物となる化合物である。該  
化合物の誘導体は、酸誘導体または塩基誘導体の両者において活性を有するが、

酸誘導体が哺乳類生物における溶解性、組織結合性、放出制御において有利である (Bungard, H., Design of Prodrugs, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985)。例えばもともになる酸性化合物と適当なアルコールを反応させることによって製造されるエステル、またはもともになる酸性化合物と適当なアミンを反応させることによって製造されるアミドのような酸性誘導体を含むプロドラッグは当業者にはよく知られている。該化合物が有している酸性基から誘導される単純な脂肪族のまたは芳香族のエステルは好ましいプロドラッグである。さらに好ましくは、酸性基の C1-C6 アルキルエステル (例えば、メチルエステル、エチルエステル) である。場合によっては、(アシルオキシ) アルキルエステルまたは ((アルコキシカルボニル) オキシ) アルキルエステルのような二重エステル型プロドラッグを製造することもできる。

「sPLA<sub>2</sub> 阻害剤」なる用語は、sPLA<sub>2</sub> で開始される細胞膜リン脂質の分解を予防または治療上有意に減少させることのできる阻害剤をいう。具体的には前記一般式 (I) ~ (XXIV) で表わされる化合物、XXVII および XXIX) で例示された化合物、式：



で表わされる化合物等が挙げられる。

「II型PLA<sub>2</sub>阻害剤」なる用語は、II型PLA<sub>2</sub>で開始される細胞膜リン脂質の分解を予防または治療上有意に減少させることのできる阻害剤をいう。

5 「製薬上許容される」なる用語は、製剤中の他の成分と適合し、受容者にとっ



て有害ではない担体、希釈剤または添加剤を意味する。

本発明治療または予防剤は経口、エアロゾル、直腸、経皮、皮下、静脈内、筋肉内、鼻腔内を含む様々な経路によって投与できる。本発明の製剤は、治療有効量の化合物を製薬上許容される担体または希釈剤とともに組み合わせる（例えば  
5 混合する）ことによって製造される。本発明の製剤は、周知の、容易に入手できる成分を用いて既知の方法により製造される。

本発明の組成物を製造する際、活性成分は担体と混合されるかまたは担体で希釈されるか、カプセル、サッシェー、紙、あるいは他の容器の形態をしている担体中に入れられる。担体が希釈剤として働く時、担体は媒体として働く固体、半  
10 固体、または液体の材料であり、それは錠剤、丸剤、粉末剤、口中剤、エリキシ  
ル剤、懸濁剤、エマルジョン剤、溶液剤、シロップ剤、エアロゾル剤（液体媒質中の固体）、軟膏の型にすることができ、例えば、10%までの活性化合物を含む。本発明虚血再灌流障害治療または予防作用を有する化合物は、投与に先立ち製剤化するのが好ましい。

15 当業者には公知の適当な担体はいずれもこの製剤のために使用できる。このような製剤では担体は、固体、液体、または固体と液体の混合物である。例えば、静脈注射のために虚血再灌流障害治療または予防作用を有する化合物を2 mg / ml の濃度になるよう、4%デキストロース / 0.5%クエン酸ナトリウム水溶液中に溶解する。固形の製剤は粉末、錠剤およびカプセルを包含する。固形担体  
20 は、香料、滑沢剤、溶解剤、懸濁剤、結合剤、錠剤崩壊剤、カプセル剤にする材料としても役立つ1またはそれ以上の物質である。経口投与のための錠剤は、トウモロコシデンプン、アルギン酸などの崩壊剤、および / またはゼラチン、アカシアなどの結合剤、およびステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、滑石などの滑沢剤とともに炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシ  
25 ウムなどの適当な賦形剤を含む。

粉末剤では担体は細かく粉砕された活性成分と混合された、細かく粉砕された

固体である。錠剤では活性成分は、適当な比率で、必要な結合性を持った担体と混合されており、所望の形と大きさに固められている。粉末剤および錠剤は約1～約99重量%の本発明の新規化合物である活性成分を含んでいる。適当な固形担体は、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、滑石、砂糖、ラクトース、ペクチン、デキストリン、デンプン、ゼラチン、トラガカントゴム、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、低融点ワックス、ココアバターである。

無菌液体製剤は懸濁剤、エマルジョン剤、シロップ剤、およびエリキシル剤を含む。活性成分は、滅菌水、滅菌有機溶媒、または両者の混合物などの製薬上許容し得る担体中に溶解または懸濁することができる。活性成分はしばしば適切な有機溶媒、例えばプロピレングリコール水溶液中に溶解することができる。水性デンプン、ナトリウムカルボキシメチルセルロース溶液、または適切な油中に細かく砕いた活性成分を散布することによってその他の組成物を製造することもできる。

15 保存液として用いる場合は、虚血再灌流障害治療または予防作用を有する化合物を滅菌水、滅菌有機溶媒、または両者の混合物などの製薬上許容し得る担体中に溶解または懸濁することができる。臓器の保存に適した他の薬剤を加えてもよい。保存液に必要な薬物濃度としては、臓器の保護効果を示す濃度、例えば、 $0.01 \text{ mol/L} \sim 100 \text{ mol/L}$ が挙げられる。好ましくは、 $0.1 \text{ mol/L} \sim 10 \text{ mol/L}$ が挙げられる。

投与量は疾患の状態、投与ルート、患者の年齢、または体重によっても異なるが、成人に静注で投与する場合、通常 $0.01 \sim 10 \text{ mg/kg/時}$ である。好ましくは、 $0.1 \sim 1 \text{ mg/kg/時}$ である。

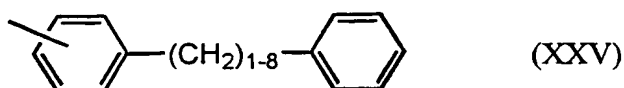
本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「アルキル」なる用語は、指定した数の範囲の炭素原子数を有する、直鎖または分枝鎖の1価の炭化水素基を意味する。例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピ

ル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル、*n*-ヘプチル、*n*-オクチル、*n*-ノナニル、*n*-デカニル、*n*-ウンデカニル、*n*-ドデカニル、*n*-トリデカニル、*n*-テトラデカニル、*n*-ペンタデカニル、*n*-ヘキサデカニル、*n*-ヘプタデカニル、*n*-オクタデカニル、*n*-ノナデカニル、*n*-イコサニル等が挙げられる。

本明細書中、単独もしくは他の用語と組み合わせて用いられる「アルケニル」なる用語は、指定した数の範囲の炭素原子数および1個もしくは2個以上の二重結合を有する、直鎖または分枝鎖の1価の炭化水素基を意味する。例えば、ビニル、アリル、プロペニル、クロトニル、イソペンテニル、種々のブテニル異性体等が挙げられる。

本明細書中、「アルキニル」とは、指定した数の範囲の炭素原子数および1個もしくは2個以上の三重結合を有する、直鎖または分枝鎖の1価の炭化水素基を意味する。二重結合を有していてもよい。例えば、エチニル、プロピニル、6-ヘプチニル、7-オクチニル、8-ノニル等が挙げられる。

本明細書中、「炭素環基」とは、飽和または不飽和であって、置換されたまたは置換されていない、環を形成している原子が水素原子以外は炭素原子のみである5～14員環、好ましくは、5～10員環、さらに好ましくは5～7員環の有機骨格から誘導される基を意味する。上記の炭素環が2～3個連続しているものも包含する。代表的な炭素環基としては、シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、およびシクロオクチル）、シクロアルケニル（シクロブチレニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、およびシクロオプテニル）、フェニル、ナフチル、ノルボルニル、ビスシクロヘプタジエニル、インデニル、スチルベニル、テルフェニリル、フェニルシクロヘキセニル、アセナフチル、アントリル、ビフェニリル、ビベンジリル、および式 (XXV) :



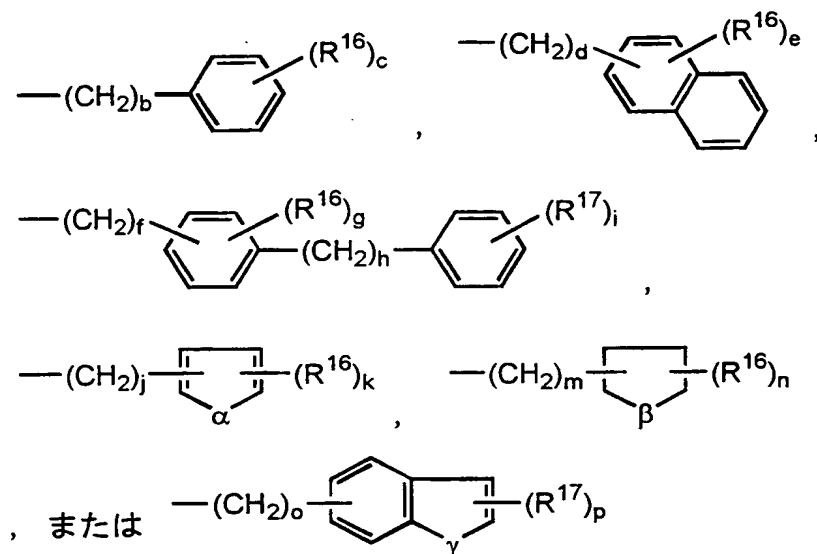
で表わされるフェニルアルキルフェニル誘導体が挙げられる。

$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{22}$ 、および $R^{25}$ における炭素環基としては、フェニル、シクロヘキシル等が好ましい。

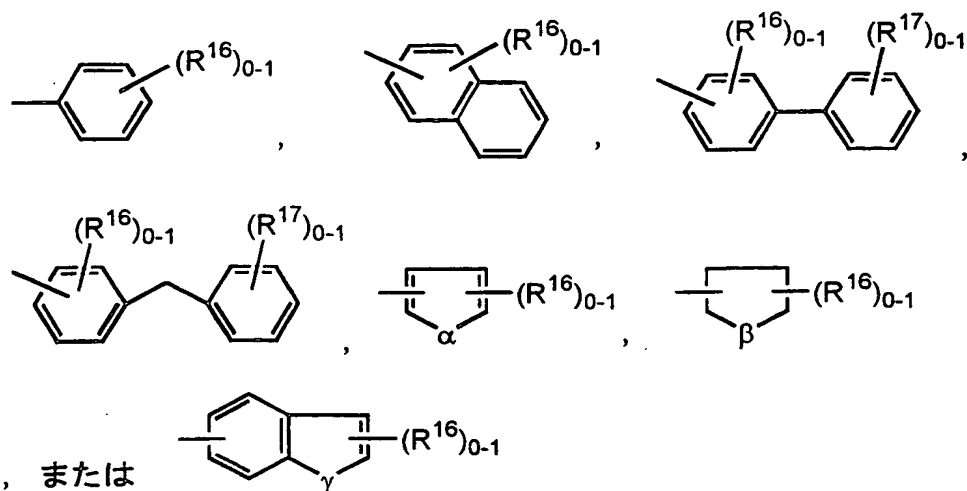
- 5      本明細書中、「複素環基」とは、単環式または多環式であって、飽和または不飽和であり、窒素原子、酸素原子、硫黄原子からなる群から選択される1～3のヘテロ原子を含む5～14の環原子を有する、置換されたまたは置換されていない複素環骨格から誘導される基を意味する。例えば、ピリジル、ピロリル、フラニル、ベンゾフラニル、チエニル、ベンゾチエニル、ピラゾリル、イミダゾリル、
- 10      フェニルイミダゾリル、トリアゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、インドリル、カルバゾリル、ノルハルマニル、アザインドリル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチオフェニル、インダゾリル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジニル、ベンゾトリアゾリル、アントラニル、1, 2-ベンズイソオキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、
- 15      プリニル、プリジニル、ジピリジニル、フェニルピリジニル、ベンジルピリジニル、ピリミジニル、フェニルピリミジニル、ピラジニル、1, 3, 5-トリアジニル、キノリル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル等が挙げられる。

- 20       $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{22}$ 、および $R^{25}$ における複素環基としては、ピリジル、チエニル等が好ましい。

$R^1$ における炭素環基および複素環としては、式：



(式中、b、d、f、h、j、m、およびoはそれぞれ独立して0～2の整数、  
 $R^{16}$ および $R^{17}$ はそれぞれ独立してハロゲン、C1～C10アルキル、C1～  
 C10アルキルオキシ、C1～C10アルキルチオ、フェニル、およびC1～C  
 5 10ハロアルキルから独立に選択される基、 $\alpha$ は酸素原子または硫黄原子、 $\beta$ は  
 $-\text{CH}_2-$ または $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $\gamma$ は酸素原子または硫黄原子、c、i、およ  
 びpは0～5の整数、eは0～7の整数、gは0～4の整数、kおよびnはそれ  
 ぞれ独立して0～3の整数)が好ましい。c、e、f、g、i、k、n、および  
 /またはpが2以上の場合、複数個の $R^{16}$ および複数個の $R^{17}$ はそれぞれ異な  
 10 っているもよい。 $R^{16}$ がナフチル基の置換基である場合は、当該ナフチル基上の  
 任意の位置で置換し得る。さらに好ましくは、式：



(式中、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $\alpha$ 、 $\beta$ 、および $\gamma$ は前記と同意義)が挙げられる。 $R^{16}$ がナフチル基の置換基である場合は、当該ナフチル基上の任意の位置で置換し得る。

- 5 本明細書中、「非妨害性置換基」とは、上記の「炭素環基」、「複素環基」、および基本骨格の置換基として適当な基を意味する。例えば、 $C1-C10$ アルキル、 $C2-C6$ アルケニル、 $C2-C6$ アルキニル、 $C7-C12$ アラルキル (例えば、ベンジルおよびフェネチル)、 $C7-C12$ アルカリル、 $C3-C8$ シクロアルキル、 $C3-C8$ シクロアルケニル、フェニル、トリル、キシリル、
- 10 ビフェニリル、 $C1-C10$ アルキルオキシ、 $C1-C6$ アルキルオキシ $C1-C6$ アルキル (例えば、メチルオキシメチル、エチルオキシメチル、メチルオキシエチル、およびエチルオキシエチル)、 $C1-C6$ アルキルオキシ $C1-C6$ アルキルオキシ (例えば、メチルオキシメチルオキシ、およびメチルオキシエチルオキシ)、 $C1-C6$ アルキルカルボニル (例えば、メチルカルボニルおよびエチルカルボニル)、 $C1-C6$ アルキルカルボニルアミノ (例えば、メチルカルボニルアミノおよびエチルカルボニルアミノ)、 $C1-C6$ アルキルオキシアミノ (例えば、メチルオキシアミノおよびエチルオキシアミノ)、 $C1-C6$ アルキルオキシアミノカルボニル (例えば、メチルオキシアミノカルボニルおよびエチルオキシアミノカルボニル)、モノまたはジ $C1-C6$ アルキルアミノ (例
- 15

え、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、およびエチルメチルアミノ)、C1-C10アルキルチオ、C1-C6アルキルチオカルボニル(例えば、メチルチオカルボニルおよびエチルチオカルボニル)、C1-C6アルキルスルフィニル(例えば、メチルスルフィニルおよびエチルスルフィニル)、C1-C6アルキルスルホニル(例えば、メチルスルホニルおよびエチルスルホニル)、C2-C6ハロアルキルオキシ(例えば、2-クロロエチルオキシおよび2-ブロモエチルオキシ)、C1-C6ハロアルキルスルホニル(例えば、クロロメチルスルホニルおよびブロモメチルスルホニル)、C1-C10ハロアルキル、C1-C6ヒドロキシアルキル(例えば、ヒドロキシメチルおよびヒドロキシエチル)、C1-C6アルキルオキシカルボニル(例えば、メチルオキシカルボニルおよびエチルオキシカルボニル)、 $-(CH_2)_{1-8}-O-(C1-C6アルキル)$ 、ベンジルオキシ、アリールオキシ(例えば、フェニルオキシ)、アリールチオ(例えば、フェニルチオ)、 $-(CONHSO_2R^{76})$ 、 $-CHO$ 、アミノ、アミジノ、ハロゲン、カルバミル、カルボキシル、カルブアルキルオキシ、 $-(CH_2)_{1-8}-COOH$ (例えば、カルボキシメチル、カルボキシエチル、およびカルボキシプロピル)、シアノ、シアノグアニジノ、グアニジノ、ヒドラジド、ヒドラジノ、ヒドロキシ、ヒドロキシアミノ、ニトロ、ホスフォノ、 $-SO_3H$ 、チオアセタール、チオカルボニル、C1-C6カルボニル、炭素環基、複素環基等が挙げられる( $R^{76}$ はC1-C6アルキルまたはアリール)。これらは、C1-C6アルキル、C1-C6アルキルオキシ、C2-C6ハロアルキルオキシ、C1-C6ハロアルキル、およびハロゲンからなる群から選択される1もしくは2以上の置換基で置換されていてもよい。

$R^1$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、および $R^{25}$ の「非妨害性置換基で置換された」の「非妨害性置換基」としては、ハロゲン、C1-C6アルキル、C1-C6アルキルオキシ、C1-C6アルキルチオ、C1-C6ハロアルキルが好ましい。さらに好ましくは、ハロゲン、C1-C3アルキル、C1-C3アルキルオキシ、C1-C3ア

ルキルチオ、C 1 - C 3 ハロアルキルが挙げられる。

- R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>23</sup>、R<sup>25</sup>、R<sup>60</sup>、R<sup>61</sup>、R<sup>72</sup>、およびR<sup>73</sup>における「非妨害性置換基」としては、C 1 - C 6 アルキル、アラルキル、C 1 - C 6 アルキルオキシ、C 1 - C 6 アルキルチオ、C 1 - C 6 ヒドロキシアルキル、
- 5 C 2 - C 6 ハロアルキルオキシ、ハロゲン、カルボキシ、C 1 - C 6 アルキルオキシカルボニル、アリールオキシ、アリールチオ、炭素環基、または複素環基が好ましい。さらに好ましくは、C 1 - C 6 アルキル、アラルキル、カルボキシ、C 1 - C 6 ヒドロキシアルキル、フェニル、またはC 1 - C 6 アルキルオキシカルボニルが挙げられる。

- 10 本明細書中、「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を意味する。

本明細書中、「シクロアルキル」とは、指定した数の範囲の炭素原子数を有する、環状の1価の炭化水素基を意味する。例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等が挙げられる。

- 15 本明細書中、「シクロアルケニル」とは、指定した数の範囲の炭素原子数および1個もしくは2個以上の二重結合を有する、環状の1価の炭化水素基を意味する。例えば、1-シクロプロペニル、2-シクロプロペニル、1-シクロブテニル、2-シクロブテニル等が挙げられる。

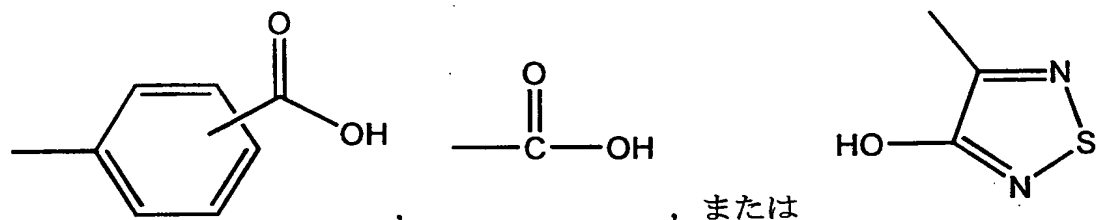
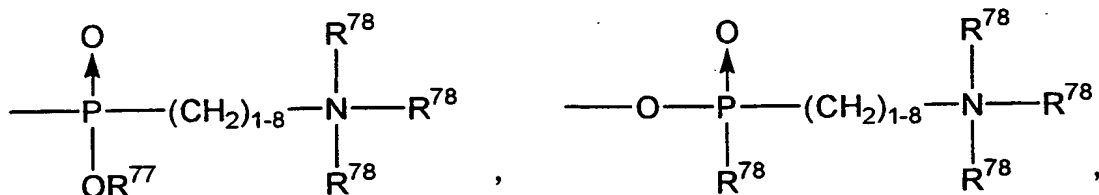
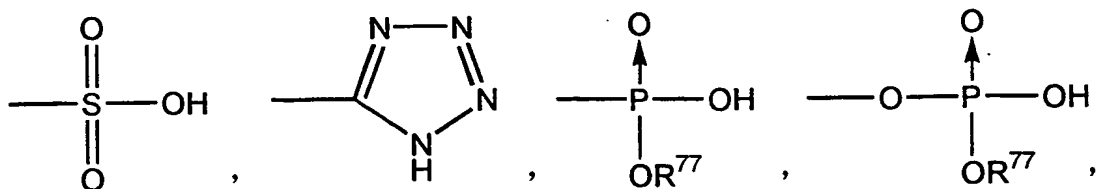
- 本明細書中、「アルキルオキシ」としては、例えば、メチルオキシ、エチルオキシ、n-プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、n-ブチルオキシ、n-ペンチルオキシ、n-ヘキシルオキシ等が挙げられる。
- 20

本明細書中、「アルキルチオ」としては、例えば、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、イソプロピルチオ、n-ブチルチオ、n-ペンチルチオ、n-ヘキシルチオ等が挙げられる。

- 25 本明細書中、「酸性基」とは、適当な連結原子（後に「酸性基との連結基」として定義する）を介して基本骨格に結合している時、水素結合を可能にするプロ



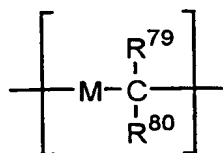
トン供与体として働く有機基を意味する。例えば、式：



(式中、 $R^{77}$ は水素原子、金属、またはC1-C10アルキル、 $R^{78}$ はそれぞれ独立して水素原子またはC1-C10アルキル)で表わされる基が挙げられる。

- 5 好ましくは、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、または $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ が挙げられる。  
さらに好ましくは、 $-\text{COOH}$ が挙げられる。

本明細書中、「酸性基との連結基」とは、 $-(L^2)-$ なる記号で表わされる2価連結基を意味し、通常の関係では基本骨格の「酸性基」を連結する役目をする。例えば、式：



10

(式中、Mは $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{81})-$ 、または $-\text{S}-$ 、 $\text{R}^{79}$ および $\text{R}^{80}$ はそれぞれ独立して水素原子、C1-C10アルキル、アリール、アラルキル、カルボキシ、またはハロゲン)で表わされる基が挙げられる。好ましくは、

—O—CH<sub>2</sub>—、—S—CH<sub>2</sub>—、—N(R<sup>8 1</sup>)—CH<sub>2</sub>—、—CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>—、  
—O—CH(CH<sub>3</sub>)—、または—O—CH((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Ph)—(式中、R<sup>8 1</sup>  
1はC1—C6アルキル、Phはフェニル)が挙げられる。さらに好ましくは、  
—O—CH<sub>2</sub>—または—S—CH<sub>2</sub>—が挙げられる。

- 5 本明細書中、「酸性基との連結基の長さ」なる用語は、基本骨格と「酸性基」  
をつなぐ連結基—(L<sup>2</sup>)—の最短の鎖の原子の数(水素原子を除く)を意味す  
る。—(L<sup>2</sup>)—に炭素環がある場合、算出した炭素環の直径とほぼ等しい数の  
原子として計数する。従って、酸性基との連結基におけるベンゼン環およびシク  
ロヘキサン環は、—(L<sup>2</sup>)—の長さを2原子として計数する。好ましい長さは、  
10 2～3である。

本明細書中、「ハロアルキル」とは、任意の位置で前記「ハロゲン」により置  
換された前記「アルキル」を意味する。例えば、クロロメチル、トリフルオロメ  
チル、2-クロロメチル、2-ブromoメチル等が挙げられる。

- 15 本明細書中、「ヒドロキシアルキル」とは、任意の位置でヒドロキシにより置  
換された前記「アルキル」を意味する。例えば、ヒドロキシメチル、2-ヒドロ  
キシエチル、3-ヒドロキシプロピル等が挙げられる。ヒドロキシメチルが好ま  
しい。

- 20 本明細書中、「ハロアルキルオキシ」の「ハロアルキル」は前記と同義である。  
例えば、2-クロロエチルオキシ、2-トリフルオロエチルオキシ、2-クロロ  
エチルオキシ等が挙げられる。

本明細書中、「アリール」とは、単環状もしくは縮合環状芳香族炭化水素を意  
味する。例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、アントリル等が挙げ  
られる。特に、フェニル、1-ナフチルが好ましい。

- 25 本明細書中、「アラルキル」とは、前記「アルキル」に前記「アリール」が置  
換したもので、これらは置換可能な全ての位置で結合しうる。例えば、ベンジル、  
フェネチル、フェニルプロピル(例えば、3-フェニルプロピル)、ナフチルメ

チル（例えば、1-ナフチルメチル）等が挙げられる。

本明細書中、「アルキルオキシカルボニル」としては、例えば、メチルオキシカルボニル、エチルオキシカルボニル、n-プロプルオキシカルボニル等が挙げられる。

5 本明細書中、「アリールオキシ」としては、フェニルオキシ等が挙げられる。

本明細書中、「アリールチオ」としては、フェニルチオ等が挙げられる。

本明細書中、「ハロフェニル」とは前記「ハロゲン」で1または2個所以上置換されたフェニルを包含する。例えば、フルオロフェニル、クロロフェニル、ブロモフェニル、ヨードフェニル、ジフルオロフェニル、ジクロロフェニル、ジブロモフェニル、トリフルオロフェニル、トリクロロフェニル、トリブロモフェニル、クロロフルオロフェニル、ブロモクロロフェニル等が挙げられる。

10

#### 図面の簡単な説明

図1 縦軸に測定値（単位IU/L）、横軸に時間を取り（2h/Iは虚血後2時間  
15 時間を意味し、その他の時間は還流後の時間を表わす）、肝機能の指標としてASTの変化を示すグラフである。

図2 縦軸に測定値（単位IU/L）、横軸に時間を取り（再灌流後の時間を表わす）、肝機能の指標としてALTの変化を示すグラフである。

図3 縦軸に測定値（単位IU/L）、横軸に時間を取り（2h/Iは虚血後2時間  
20 時間を意味し、その他の時間は還流後の時間を表わす）、肝機能の指標としてLDHの変化を示すグラフである。

図4 縦軸に虚血前値に対する割合（%）、横軸に時間を取り（pre15minは化合物（1）投与後15分、5min/Iは虚血後5分、5min/Rは還流後5分を意味する）、虚血状態の前後における局所の血流量の変化を示すグラフ  
25 である。

図5 縦軸に（単位IU/L）、横軸に時間を取り（再灌流後の時間を表わす）、

肝機能の指標としてASTの変化を示すグラフである。

図6 縦軸に測定値（単位IU/L）、横軸に時間を取り（再灌流後の時間を表わす）、肝機能の指標としてALTの変化を示すグラフである。

図7 縦軸に測定値（単位IU/L）、横軸に時間を取り（2h/Iは虚血後2時間、5min/Iは虚血後5分、5min/Rは還流後5分を意味する）、肝機能の指標としてLDHの変化を示すグラフである。

図8 縦軸に虚血前値に対する割合（%）、横軸に時間を取り（pre 15minは虚血前45分、5min/Iは虚血後5分、5min/Rは還流後5分を意味する）、虚血状態の前後における局所の血流量の変化を示すグラフである

10

発明を実施するための最良の形態

本発明虚血再灌流障害治療または予防剤としての作用を以下のように検討した。

実験動物としては、ビーグル犬（メス、10-12kg）を用いる。気管内挿管による全身麻酔管理下に、門脈および大腿静脈と外頸静脈の間にバイパスを作成し、肝周囲靱帯の完全剥離後、肝十二指腸間膜、肝上下の下大静脈をそれぞれclumpし、いわゆる Total Hepatic Vascular Exclusion Model を作成する。この間の2時間は先のバイパスから補助循環を行う。阻血は2時間とし、unclumpにより再灌流せしめる。再灌流後3時間まで開腹下に各種変化を確認し閉腹する（この間、麻酔維持の方法は既存のプロトコールに従うものとし、血圧の変動その他を麻酔の方法の違いによって補正することはない）。手術終了後は2週間の生存の是非を確認する。

20

検体化合物の投与時期としては、温阻血前投与および温阻血後投与にて実験を行う。投与方法としては、静脈注射による投与を採用する。

抹消動脈および肝静脈からの経時的なサンプリングによる各種肝機能関連因子の測定および肝組織血流量を測定した。

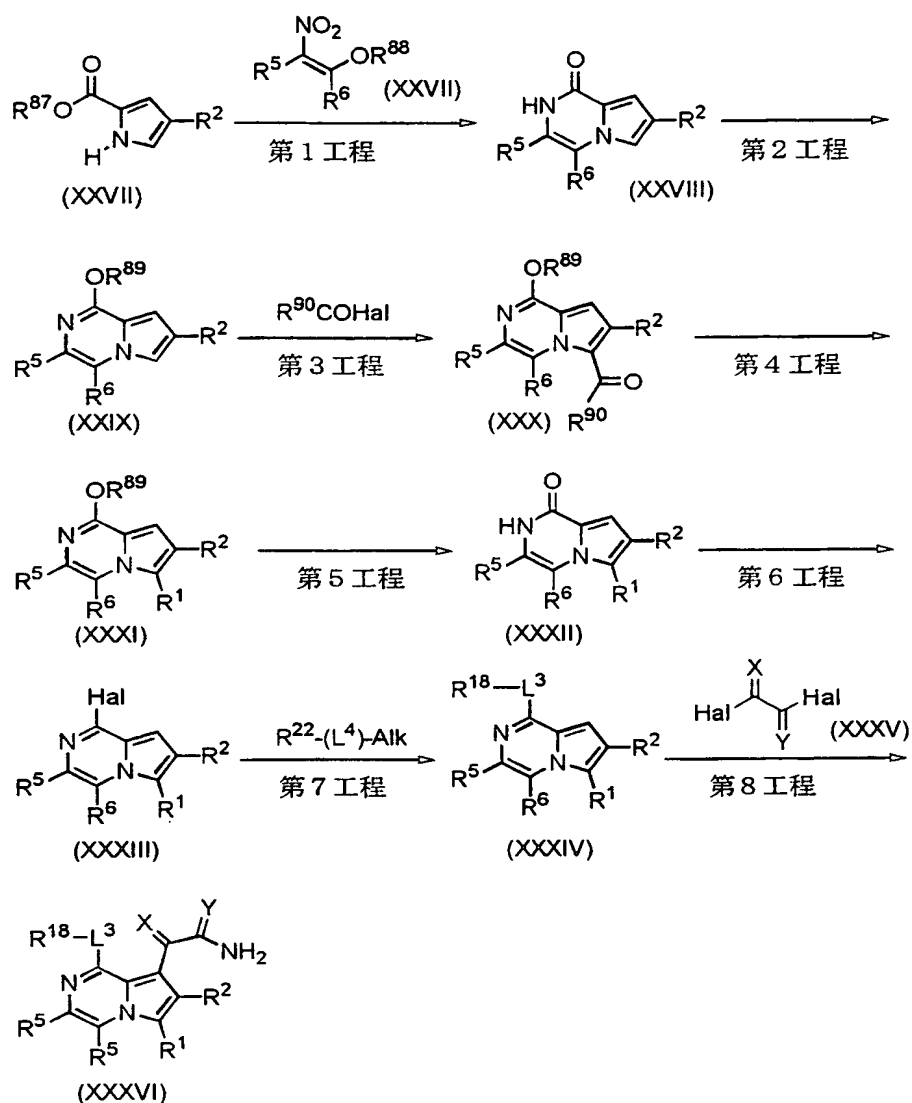
25

冷阻血12時間で生じる組織障害は、1時間の温阻血障害に相当することが知

られている。すなわち、本実験系では臓器移植手術における1時間温阻血および12時間の冷保存を想定することができる。

一般式(I)～(XX)で表わされる化合物は、EP-620214(特開平7-010838、US-5578634)、EP-620215(特開平7-025850、US-5684034)、EP-675110(特開平7-285933、US-5654326)、WO96/03120(特開平10-505336)、WO96/03376(特開平10-503208、US-5641800)、WO96/03383(特開平10-505584)、WO97/21664(EP-779271)、WO97/21716(EP-779273)、WO98/18464(EP839806)、WO98/24437(EP846687)、WO98/24756、WO98/24794、WO98/25609等に記載されている公知の方法により合成することができる。

一般式(XXI)および(XXII)で表わされる化合物は、以下のスキームにしたがって合成することができる。



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^{18}$ 、 $X$ 、 $Y$ 、および $L^3$ は前記と同意義、 $R^8$ 、 $R^{88}$ 、および $R^{89}$ は $C1-C3$ アルキル、 $R^{90}$ は $R^1$ の残基、 $Hal$ はハロゲン、 $Alk$ はアルカリ金属を示す)

#### 5 (第1工程)

本工程は、ピロロ[1, 2-a]ピラジン環を構築する工程であり、J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1990, 311-314に記載の方法に従って行うことができる。

#### (第2工程)

本工程は、1位のケトンをアルキルオキシ基に変換する工程である。化合物(X

X V I I) にオキシ塩化リン、フェニルホスホニック ジクロリド等のハロゲン化剤を加え、1～8時間、好ましくは、3～5時間加熱還流する。得られた化合物を、アルコール溶媒中（例えば、メタノール、エタノール、n-プロパノール）、C1-C3アルコールのアルカリ金属化合物（例えば、ナトリウムメトキシド、  
5 ナトリウムエトキシド）およびp-トルエンスルフィン酸ナトリウム等を加え、70℃～120℃、好ましくは、80～100℃で5～36時間、好ましくは12～24時間攪拌する。通常の後処理を行うことにより、化合物（X X I X）を得ることができる。

（第3工程）

10 本工程は、ピロロ[1, 2-a]ピラジンの6位に置換基を導入する工程であり、フリーデルクラフト反応を用いることにより行うことができる。化合物（X X I X）を1, 2-ジクロロエタン、塩化メチレン等の溶媒に溶解し、-78℃～10℃、好ましくは-20℃～氷冷下で、R<sup>9</sup>COHa1およびルイス酸（例えば、AlCl<sub>3</sub>、SbF<sub>5</sub>、BF<sub>3</sub>等）をゆっくり加え、-10℃～10℃、  
15 ましくは0℃～10℃で5～30分、好ましくは10～20分間攪拌する。また、この反応は、溶媒を用いずに、化合物（X X I X）をR<sup>9</sup>COHa1に溶解した後、上記と同様に行うことができる。通常の後処理を行うことにより、化合物（X X）を得ることができる（J. Med. Chem., 39, 3636-58(1996)参照）。

（第4工程）

20 本工程は、ピロロ[1, 2-a]ピラジンの6位のカルボニル基を還元、メチレンに変換する工程である。ルイス酸（例えば、AlCl<sub>3</sub>等）を塩化メチレン、テトラヒドロフラン等の溶媒に溶解し、-20℃～10℃、好ましくは氷冷下にて、ボロン-t-ブチルアミンコンプレックス、水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤を加え、5～30分、好ましくは、10～20分間攪拌する。この反応液中  
25 に、-20℃～10℃、好ましくは氷冷下にて、塩化メチレン、テトラヒドロフラン等に溶解した化合物（X X X）を加え、好ましくは20～30分攪拌し、さ

らに 15℃～40℃、好ましくは 20～30℃にて 1～5 時間、好ましくは 2～3 時間攪拌する。通常の後処理を行うことにより、化合物 (XXXI) を得ることができる (J. Med. Chem., 39, 3636-58(1996)参照)。

(第 5 工程)

- 5 本工程は、1 位のアルキルオキシ基をケトンに変換する工程である。化合物 (XXXI) に濃塩酸等の酸を加え、80～150℃、好ましくは、100℃～120℃にて 1～5 時間、好ましくは、2～3 時間攪拌する。通常の後処理を行うことにより、化合物 (XXXII) を得ることができる。

(第 6 工程)

- 10 本工程は、1 位のケトンを経に変換する工程である。化合物 (XXXII) にオキシ塩化リン、フェニルホスホニックジクロリド等のハロゲン化剤を加え、1～8 時間、好ましくは、3～5 時間加熱還流する。通常の後処理を行うことにより、化合物 (XXXIII) を得ることができる。

(第 7 工程)

- 15 本工程は、1 位のハロゲンを ( $-L^3-R^{18}$ ) に変換する工程である。 $R^{18}-L^3-H$  とナトリウム等のアルカリ金属化合物の懸濁液に、化合物 (XXXIII) および p-トルエンスルフィン酸ナトリウム等を加え、70℃～120℃、好ましくは、80～100℃で 5～36 時間、好ましくは 12～24 時間攪拌する。通常の後処理を行うことにより、化合物 (XXXIV) を得ることができる。

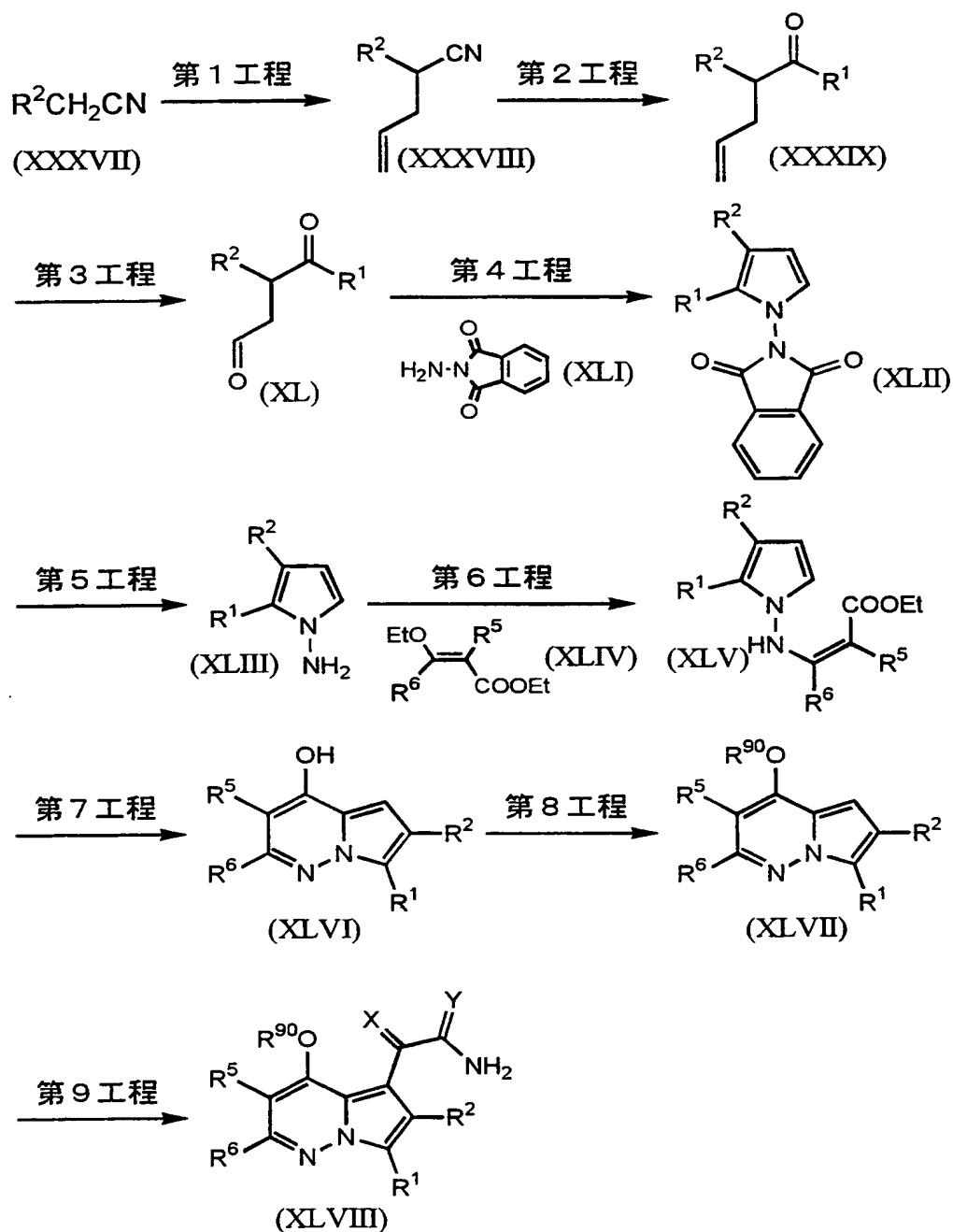
- 20 (第 8 工程)

- 本工程は、8 位に置換基を導入する工程である。化合物 (XXXIV) を 1, 2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン等の溶媒に溶解し、 $Hal-C(=X)-C(=Y)-Hal$  (例えば、塩化オキサリル) および N-メチルモルホリン、トリエチルアミン等の塩基を加え、30℃～70℃、好ましくは、40～60℃  
25 で 1～10 時間、好ましくは、3～6 時間攪拌する。反応液を冷アンモニア水にそそぎ、5～30 分、好ましくは、10～20 分攪拌する。通常の後処理を行う



ことにより、化合物 (XXXVI) を得ることができる。

一般式 (XXIII) および (XXIV) で表わされる化合物は、以下のスキームにしたがって合成することができる。



- 5 (式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $X$ 、および $Y$ は前記と同意義、 $R^{90}$ は酸性基を示す)

## (第1工程)

市販されているまたは公知の方法により容易に得られる化合物(X X X V I I)をテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル等の溶媒に溶解し、 $-78^{\circ}\text{C} \sim -20^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-78^{\circ}\text{C} \sim -60^{\circ}\text{C}$ にて  
5 リチウムジイソプロピルアミド、*n*-ブチルリチウム等の塩基を加えた後、同温度にてアシルブロミド、アシルクロリド等のアルケニルハライドを加え、1時間  
～24時間、好ましくは1時間～8時間反応させる。通常の後処理を行うことにより、化合物(X X X V I I I)を得ることができる(J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1, 1987, 1986参照)。

## 10 (第2工程)

化合物(X X X V I I I)をテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル等の溶媒に溶解し、 $-20^{\circ}\text{C} \sim 0^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-15^{\circ}\text{C} \sim -10^{\circ}\text{C}$ でグリニャール試薬( $\text{R}^1\text{MgHal} : \text{Hal}$ はハロゲンを示す)を加え、 $-20^{\circ}\text{C} \sim 30^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0^{\circ}\text{C} \sim 25^{\circ}\text{C}$ にて1～15時間、  
15 好ましくは1～8時間反応させる。通常の後処理を行うことにより化合物(X X X I X)を得ることができる(Synthesis, 996, 1988参照)。

## (第3工程)

本工程は分子内の二重結合をオゾン酸化する工程である。化合物(X X X I X)をジクロロメタン、酢酸エチル、メタノール等に溶解し、 $-78^{\circ}\text{C} \sim 0^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-78^{\circ}\text{C} \sim -60^{\circ}\text{C}$ にてオゾンを通じる。生成したオゾンニドを単離することなく、ジメチルスルフィド、トリフェニルホスフィン、トリエトキシホスフィン、亜鉛-酢酸、接触水素添加等により還元的処理を行いアルデヒド体(X L)を得ることができる。

## (第4工程)

25 化合物(X L)をジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等の溶媒に溶解し、化合物(X L I)および塩酸、硫酸、酢酸等の酸を加えた後、 $50^{\circ}\text{C}$

～100℃にて0.5～3時間反応させることによりN位がフタルイミドで保護されたピロール誘導体(XLII)を得ることができる(Chem. Ber., 102, 3268, 1969参照)。

(第5工程)

- 5 本工程は化合物(XLII)のフタルイミドを脱保護する工程である。通常行われる脱保護反応(Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green (John Wiley & Sons)参照)により行うことができる。例えば、化合物(XI)をエタノール等のアルコール溶媒に溶解し、ヒドラジンを加え、50℃～100℃にて0.5～3時間反応させることによりアミノ体(XLIII)を得ることが  
10 できる。

(第6工程)

- 本工程はアミノ基のアルキル化を行う工程である。化合物(XLIII)と化合物(XLIV)を100℃～150℃にて10～60分反応させることにより、化合物(XLV)を得ることができる(J. Heterocyclic Chem.  
15 m., 31, 409, 1994参照)。

(第7工程)

- 本工程は、ピロロ[1, 2-b]ピリダジン環を構築する工程である。化合物(XLV)をDowtherm-A、SAS-296等の溶媒に溶解し、150℃～250℃にて1～8時間反応させることによりピロロ[1, 2-b]ピリダジン誘導体(XLVI)を得ることができる(J. Heterocyclic Chem., 31, 409, 1994参照)。4位のヒドロキシル基は、通常の反応でハロゲンへと変換した後、チオール基等へ変換することができる。

(第8工程)

- 化合物(XLVI)をテトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド等の溶媒に  
25 溶解し、炭酸カリウム、水素化ナトリウム等の塩基および $R^{26}-Hal$ (Halはハロゲン)を加え、0℃～100℃、好ましくは20～40℃で1～15時間

反応させることにより化合物 (X L V I I) を得ることができる。

(第 9 工程)

本工程は、5 位に置換基を導入する工程である。化合物 (X L V I I) を 1, 2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン等の溶媒に溶解し、H a l - C (=X) - C (=Y) - H a l (例えば、塩化オキサリル) および N-メチルモルホリン、トリエチルアミン等の塩基を加え、30℃～70℃、好ましくは、40～60℃で 1～10 時間、好ましくは、3～6 時間攪拌する。反応液を冷アンモニア水にそそぎ、5～30 分、好ましくは、10～20 分攪拌する。通常の後処理を行うことにより、化合物 (X L V I I) を得ることができる。

10 実施例中、以下の略号を使用する。

A S T : Aspartate transaminase : アスパラギン酸トランスアミナーゼ

A L T : Alanine aminotransferase : アラニンアミノトランスフェラーゼ

L D H : Lactic dehydrogenase : 乳酸脱水素酵素

H T B F : Hepatic tissue blood flow : 肝組織血流量

15 m i n : 分

h : 時間

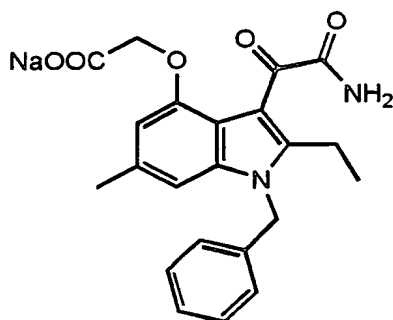
実施例

実施例 1 虚血前投与における肝機能関連因子の測定

実験動物としては、ビーグル犬 (メス、10～12 kg) を用いる。気管内挿管による全身麻酔管理下に、門脈および大腿静脈と外頸静脈の間にバイパスを作成し、肝周囲靱帯の完全剥離後、肝十二指腸間膜、肝上下の下大静脈をそれぞれ clump し、いわゆる Total Hepatic Vascular Exclusion Model を作成する。この間 2 時間は先のバイパスから補助循環を行う。阻血は 2 時間とし、unclump により再灌流せしめる。再灌流後 3 時間まで開腹下に各種変化を確認し閉腹する (この間、麻酔維持の方法は既存のプロトコールに従うものとし、血圧の変動その他を麻酔の方法の違いによって補正することはない)。抹消動脈血を採血し、肝

機能の指標としてAST、ALT、およびLDHを測定した。手術終了後は2週間の生存の是非を確認する。

化合物(1)：



- 5 実験群は化合物(1)の投与の有無により2群に分類する。すなわち、麻酔維持のための薬物のみを投与するコントロール群と、化合物(1)の投与を追加した治療群である。コントロール群は12頭、治療群は6頭とする。

化合物(1)は、阻血前1時間から阻血までの1時間、末梢静脈から持続静注にて、 $0.2 \text{ mg/kg/hr}$ で投与した。

- 10 その結果を図1～図3に示した。

実施例2 虚血前投与における肝組織血流量の測定

レーザードップラー法を用いて肝組織血流量を測定した。

その結果を図4に示した。

実施例3 虚血後投与における肝組織血流量の測定

- 15 実施例1と同様の方法で実験を行った。ただし、化合物(1)は再灌流前20分から再灌流後40分までの1時間、末梢静脈から持続静注にて、 $0.2 \text{ mg/kg/hr}$ で投与した。

その結果を図5～図7に示した。

実施例4 虚血後投与における肝組織血流量の測定

- 20 実施例2および実施例3と同様の方法を用いて、肝組織血流量を測定した。  
その結果を図8に示した。

図 1 から治療群ではコントロール群と比較して A S T の値を有意に抑制していることから、化合物 ( 1 ) の虚血前投与により肝機能が維持されていることがわかる。

5 図 2 から治療群ではコントロール群と比較して A L T の値を有意に抑制していることから、化合物 ( 1 ) の虚血前投与により肝機能が維持されていることがわかる。

図 3 から治療群ではコントロール群と比較して L D H の値を有意に抑制していることから、化合物 ( 1 ) の虚血前投与により肝機能が維持されていることがわかる。

10 図 4 からコントロール群では虚血状態に陥る前に比較して肝臓における血流量が低下しているが、化合物 ( 1 ) を虚血前投与した治療群においては再灌流後の肝血流量がコントロール群より有意に上昇していることがわかる。

図 5 から治療群ではコントロール群と比較して A S T の値を有意に抑制していることから、化合物 ( 1 ) の虚血後投与により肝機能が維持されていることがわ  
15 かる。

図 6 から治療群ではコントロール群と比較して A L T の値を有意に抑制していることから、化合物 ( 1 ) の虚血後投与により肝機能が維持されていることがわかる。

図 7 から治療群ではコントロール群と比較して L D H の値を有意に抑制している  
20 ことから、化合物 ( 1 ) の虚血後投与により肝機能が維持されていることがわかる。

図 8 からコントロール群では虚血状態に陥る前に比較して肝臓における血流量が低下しているが、化合物 ( 1 ) を虚血前投与した治療群においては再灌流後の肝血流量がコントロール群より有意に上昇していることがわかる。

25

製剤例

以下に示す製剤例 1～8 は例示にすぎないものであり、発明の範囲を何ら限定することを意図するものではない。「活性成分」なる用語は、本発明虚血再灌流障害治療または予防作用を有する化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を意味する。

#### 5 製剤例 1

硬質ゼラチンカプセルは次の成分を用いて製造する：

		用量
		(m g / カプセル)
	活性成分	2 5 0
10	デンプン (乾燥)	2 0 0
	ステアリン酸マグネシウム	1 0
	合計	4 6 0 m g

#### 製剤例 2

錠剤は下記の成分を用いて製造する：

		用量 (m g / 錠剤)
	活性成分	2 5 0
	セルロース (微結晶)	4 0 0
	二酸化ケイ素 (ヒューム)	1 0
	ステアリン酸	5
20	合計	6 6 5 m g

成分を混合し、圧縮して各重量 6 6 5 m g の錠剤にする。

#### 製剤例 3

以下の成分を含有するエアロゾル溶液を製造する：

		重量
25	活性成分	0 . 2 5
	エタノール	2 5 . 7 5

プロペラント 22 (クロロジフルオロメタン) 74.00

合計 100.00

- 5 活性成分とエタノールを混合し、この混合物をプロペラント 22 の一部に加え、  
- 30℃に冷却し、充填装置に移す。ついで必要量をステンレススチール容器へ  
供給し、残りのプロペラントで希釈する。バブルユニットを容器に取り付ける。

#### 製剤例 4

活性成分 60 mg を含む錠剤は次のように製造する：

	活性成分	60 mg
	デンプン	45 mg
10	微結晶性セルロース	35 mg
	ポリビニルピロリドン (水中 10% 溶液)	4 mg
	ナトリウムカルボキシメチルデンプン	4.5 mg
	ステアリン酸マグネシウム	0.5 mg
	滑石	<u>1 mg</u>
15	合計	150 mg

- 活性成分、デンプン、およびセルロースは No. 45 メッシュ U. S. のふる  
いにかけて、十分に混合する。ポリビニルピロリドンを含む水溶液を得られた粉  
末と混合し、ついで混合物を No. 14 メッシュ U. S. のふるいに通す。このよ  
うにして得た顆粒を 50℃で乾燥して No. 18 メッシュ U. S. のふるいに通す。  
20 あらかじめ No. 60 メッシュ U. S. のふるいに通したナトリウムカルボキシメ  
チルデンプン、ステアリン酸マグネシウム、および滑石をこの顆粒に加え、混合  
した後、打錠機で圧縮して各重量 150 mg の錠剤を得る。

#### 製剤例 5

活性成分 80 mg を含むカプセル剤は次のように製造する：

25	活性成分	80 mg
	デンプン	59 mg



微結晶性セルロース	59 mg
ステアリン酸マグネシウム	<u>2 mg</u>
合計	200 mg

- 5 活性成分、デンプン、セルロース、およびステアリン酸マグネシウムを混合し、  
No. 45 メッシュ U. S. のふるいに通して硬質ゼラチンカプセルに 200 mg ずつ充填する。

## 製剤例 6

活性成分 225 mg を含む坐剤は次のように製造する：

	活性成分	225 mg
10	飽和脂肪酸グリセリド	<u>2000 mg</u>
	合計	2225 mg

活性成分を No. 60 メッシュ U. S. のふるいに通し、あらかじめ必要最小限に加熱して融解させた飽和脂肪酸グリセリドに懸濁する。ついでこの混合物を、みかけ 2 g の型に入れて冷却する。

## 15 製剤例 7

活性成分 50 mg を含む懸濁剤は次のように製造する：

	活性成分	50 mg
	ナトリウムカルボキシメチルセルロース	50 mg
	シロップ	1.25 ml
20	安息香酸溶液	0.10 ml
	香料	q. v.
	色素	q. v.
	精製水を加え合計	5 ml

- 25 活性成分を No. 45 メッシュ U. S. のふるいにかけて、ナトリウムカルボキシメチルセルロースおよびシロップと混合して滑らかなペーストにする。安息香酸溶液および香料を水の一部で希釈して加え、攪拌する。ついで水を十分量加え

て必要な体積にする。

#### 製剤例 8

静脈用製剤は次のように製造する：

	活性成分	1 0 0 m g
5	飽和脂肪酸グリセリド	1 0 0 0 m l

上記成分の溶液は通常、1 分間に 1 m l の速度で患者に静脈内投与される。

#### 産業上の利用可能性

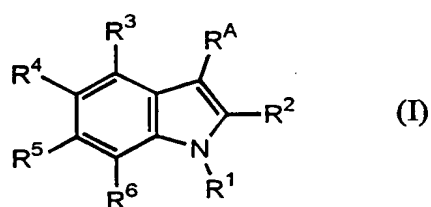
- 本発明に係る P L A<sub>2</sub> 阻害剤は、虚血再灌流障害の治療または予防作用を有する。従って臓器が虚血を被る手術および臓器移植手術の際の虚血再灌流障害治療または予防剤として有効である。
- 10

## 請求の範囲

1. s P L A<sub>2</sub> 阻害剤を有効成分として含有する虚血再灌流障害治療または予防剤。

5 2. s P L A<sub>2</sub> 阻害剤が I I 型 P L A<sub>2</sub> 阻害剤である請求項 1 記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

3. 一般式 (I) :



[式中、R<sup>1</sup>は (a) C 7 - C 2 0 アルキル、C 7 - C 2 0 アルケニル、C 7 -  
 10 C 2 0 アルキニル、炭素環基、または複素環基、(b) 1 またはそれ以上、それ  
 ぞれ独立して、非妨害性置換基から選択される基によって置換された (a) で示  
 した基、または - (L<sup>1</sup>) - R<sup>7</sup> (式中、L<sup>1</sup> は水素原子、窒素原子、炭素原子、  
 酸素原子、および硫黄原子から選択される 1 ~ 1 8 原子の 2 価の連結基であり、  
 以下の原子の組み合わせから選択される基 ; i) 水素原子と炭素原子のみ、i i)  
 15 硫黄原子のみ、i i i) 酸素原子のみ、i v) 水素原子と窒素原子のみ、v) 水  
 素原子、炭素原子、および硫黄原子のみ、および v i) 水素原子、炭素原子、お  
 よび酸素原子のみ、R<sup>7</sup> は (a) または (b) から選択される基) から選択され  
 る基 ;

R<sup>2</sup> は、水素原子、ハロゲン、C 1 - C 3 アルキル、C 3 - C 4 シクロアルキル、  
 20 C 3 - C 4 シクロアルケニル、C 1 - C 3 アルキルオキシ、または C 1 - C 3 ア  
 ルキルチオ ;

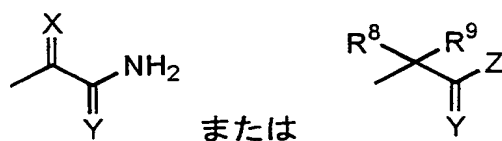
R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> は、それぞれ独立して水素原子、非妨害性置換基、または - (L<sup>2</sup>)  
 - (酸性基) (式中、L<sup>2</sup> は酸性基との連結基を示し、酸性基との連結基の長さ

は 1 ～ 5 である)。ただし、 $R^3$  または  $R^4$  のどちらか一方は  $-(L^2)-$  (酸性基) である。 ;

$R^5$  および  $R^6$  は、それぞれ独立して水素原子、非妨害性置換基、炭素環基、非妨害性置換基で置換された炭素環基、複素環基、または非妨害性置換基で置換され

5 た複素環基 ; および、

$R^A$  は式 :

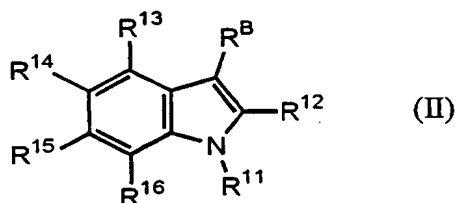


(式中、 $R^8$  および  $R^9$  はそれぞれ独立して、水素原子、C 1 - C 3 アルキル、またはハロゲン ;  $X$  および  $Y$  はそれぞれ独立して酸素原子または硫黄原子 ;  $Z$  は

10  $NH_2$  または  $-NHNH_2$ ) で表わされる基]

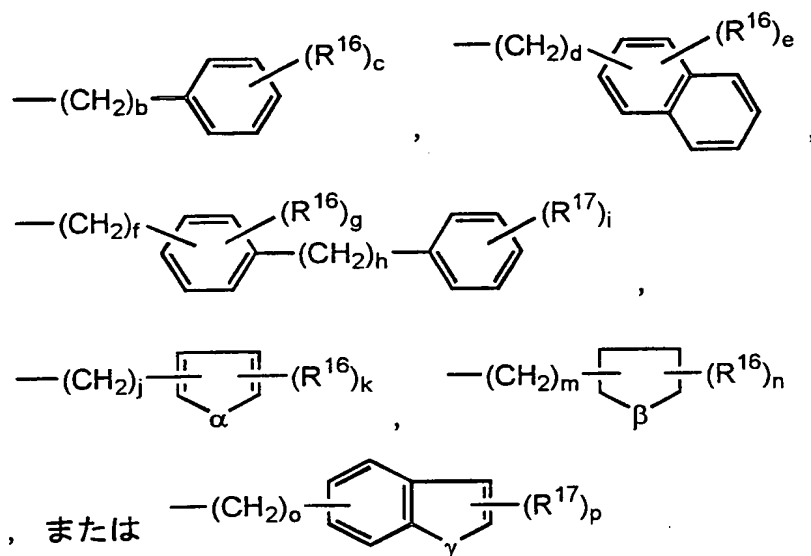
で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とする請求項 1 記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

4. 一般式 (I I) :



15

[式中、 $R^{11}$  は、 $-(CH_2)_a-R^{10}$  ( $a$  は 1 ～ 6 の整数、 $R^{10}$  は式 :

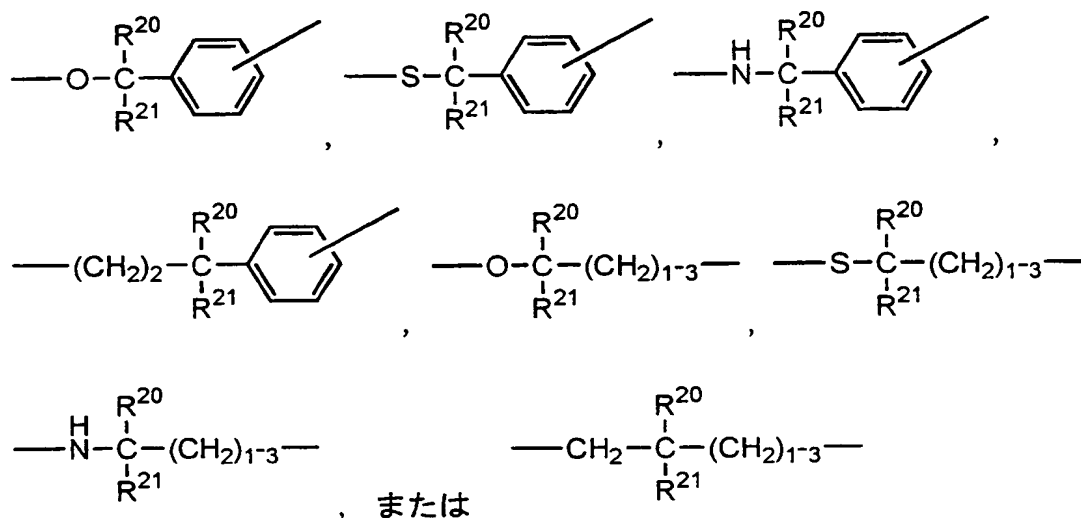


(式中、b、d、f、h、j、m、およびoはそれぞれ独立して0～2の整数、  
 $R^{16}$ および $R^{17}$ はそれぞれ独立してハロゲン、C1～C10アルキル、C1～  
 C10アルキルオキシ、C1～C10アルキルチオ、フェニル、およびC1～C  
 5 10ハロアルキルから独立に選択される基、 $\alpha$ は酸素原子または硫黄原子、 $\beta$ は  
 $-\text{CH}_2-$ または $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $\gamma$ は酸素原子または硫黄原子、c、i、およ  
 びpは0～5の整数、eは0～7の整数、gは0～4の整数、kおよびnはそれ  
 ぞれ独立して0～3の整数)で表わされる基；

$R^{12}$ はハロゲン、C1～C3アルキル、またはC3～C4シクロアルキル；

10  $R^{13}$ は水素原子または $-(L^3)-R^{18}$  (式中、 $L^3$ は $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{SCH}_2-$   
 $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、または  
 $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph})-$ 、 $R^{18}$ は $-\text{COOH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、または $-\text{P}(\text{O})$   
 $(\text{OH})_2$ 、Phはフェニルを示す)；

$R^{14}$ は水素原子または $-(L^4)-R^{19}$  (式中、 $L^4$ は式：



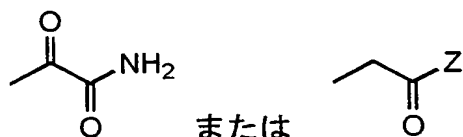
(式中、 $R^{20}$ および $R^{21}$ はそれぞれ独立して、水素原子、C1-C10アルキル、C1-C10アラルキル、カルボキシ、アルキルオキシカルボニル、またはハロゲン)、 $R^{19}$ は $-\text{COOH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、または $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、

5 ただし、 $R^{13}$ および $R^{14}$ は同時に水素原子ではない；

$R^{15}$ および $R^{16}$ はそれぞれ独立して水素原子、C1-C6アルキル、アラルキル、C1-C6アルキルオキシ、C1-C6アルキルチオ、C1-C6ヒドロキシアルキル、C2-C6ハロアルキルオキシ、ハロゲン、カルボキシ、C1-C6アルキルオキシカルボニル、アリアルオキシ、アリアルチオ、炭素環基、また

10 は複素環基；

$R^B$ は式：

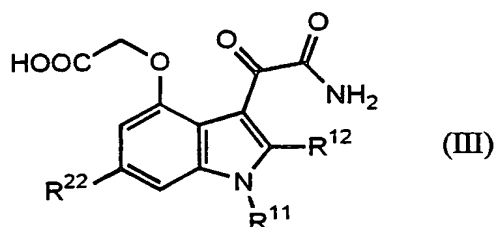


(式中、Zは前記と同意義) ]

で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、

15 またはそれらの水和物を有効成分とする請求項1記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

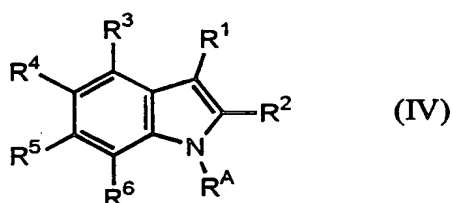
5. 一般式 (I I I) :



(式中、R<sup>11</sup>およびR<sup>12</sup>は前記と同意義、R<sup>22</sup>は水素原子、C1-C6アルキル、カルボキシ、炭素環、または複素環)

5      で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とする請求項 1 記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

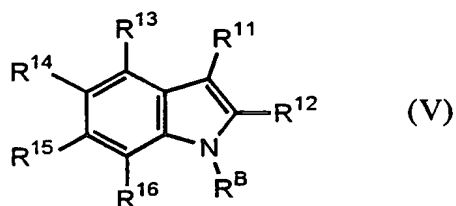
6. 一般式 (I V) :



10 (式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、および $R^A$ は前記と同意義。ただし、 $R^3$ または $R^4$ のどちらか一方は $-(L^2)-$ (酸性基)である。)

で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とする請求項 1 記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

15 7. 一般式 (V) :

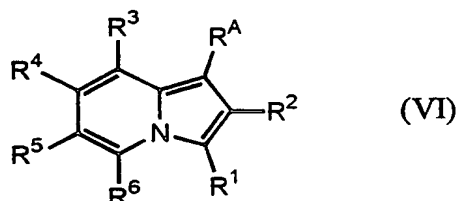


(式中、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、および $R^B$ は前記と同意義。

ただし、 $R^{13}$ および $R^{14}$ は同時に水素原子ではない)

で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とする請求項 1 記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

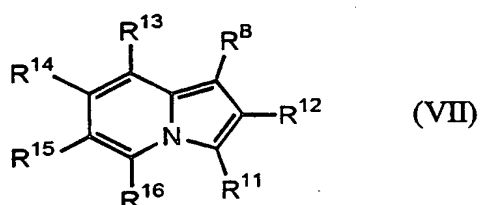
5 8. 一般式 (VI) :



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、および $R^A$ は前記と同意義。ただし、 $R^3$ または $R^4$ のどちらか一方は $-(L^2)-$ (酸性基)である。)

10 で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とする請求項 1 記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

9. 一般式 (VII) :



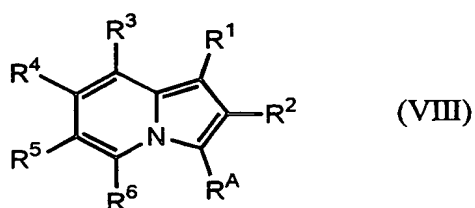
(式中、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、および $R^B$ は前記と同意義。

15 ただし、 $R^{13}$ および $R^{14}$ は同時に水素原子ではない)

で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とする請求項 1 記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

10. 一般式 (VIII) :

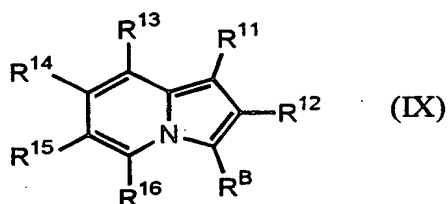




(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、および $R^A$ は前記と同意義。ただし、 $R^3$ または $R^4$ のどちらか一方は $-(L^2)-$  (酸性基) である。)

- 5    5    示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、  
 またはそれらの水和物を有効成分とする請求項 1 記載の虚血再灌流障害治療または  
 は予防剤。

1 1 . 一般式 (IX) :

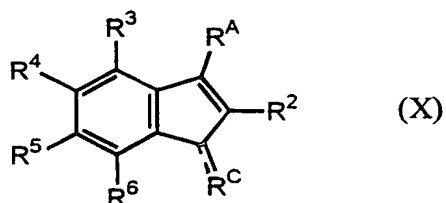


(式中、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、および $R^B$ は前記と同意義。

- 10    10    ただし、 $R^{13}$ および $R^{14}$ は同時に水素原子ではない)

で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、  
 またはそれらの水和物を有効成分とする請求項 1 記載の虚血再灌流障害治療または  
 は予防剤。

1 2 . 一般式 (X) :



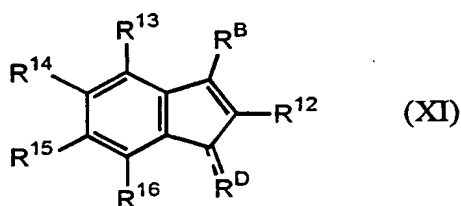
(式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、および $R^A$ は前記と同意義。破線は結合の  
 存在または不存在を示す。破線が結合の不存在を示す場合は、 $R^C$ は $R^1$ と同意義

であり、破線が結合の存在を表わす場合は、 $R^C$ は $=CH-R^1$ を示す ( $R^1$ は前記と同意義)。ただし、 $R^3$ または $R^4$ のどちらか一方は $-(L^2)-$  (酸性基) である。)

で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、

- 5 またはそれらの水和物を有効成分とする請求項 1 記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

1 3. 一般式 (X I) :



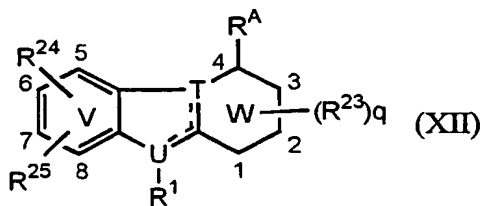
(式中、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、および破線は前記と同意義。

- 10 破線が結合の不存在を示す場合は、 $R^{17}$ は $R^{11}$ と同意義であり、破線が結合の存在を表わす場合は、 $R^{17}$ は $=CH-(CH_2)_{a-1}-R^{10}$ を示す ( $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、および  $a$  は前記と同意義)。ただし、 $R^{13}$ および $R^{14}$ は同時に水素原子ではない)

で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、

- 15 またはそれらの水和物を有効成分とする請求項 1 記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

1 4. 一般式 (X I I) :



[ 式中、 $R^1$ 、 $R^A$ 、および破線は前記と同意義 ;

- 20  $R^{23}$  は非妨害性置換基 ;

$R^{24}$ はヒドロキシまたは $-O(CH_2)_r-R^E$ （式中、 $R^E$ は水素原子、シアノ、アミノ、カルバモイル、 $-CONR^{26}R^{27}$ 、 $-NH SO_2 R^{28}$ 、または $-CO NH SO_2 R^{28}$ （式中、 $R^{26}$ および $R^{27}$ はそれぞれ独立してC1-C4アルキルまたはフェニル（C1-C4アルキル）、 $R^{28}$ はカルボキシもしくは $-COO$ （C1-C4アルキル）で置換されているフェニル、フェニル、C1-C6アルキル、トリフルオロメチル、または $-(L^2)-$ （酸性基）（式中、 $L^2$ は前記と同意義））、 $r$ は1～5の整数）；

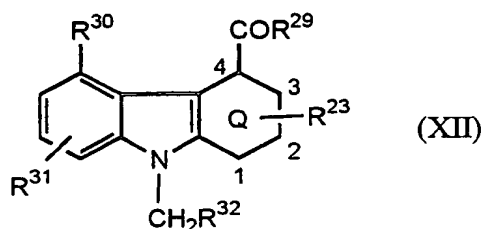
- $R^{25}$ は非妨害性置換基、炭素環、非妨害性置換基で置換された炭素環、複素環、または非妨害性置換基で置換された複素環；
- 10 TおよびUは一方が窒素原子、他方が炭素原子；
- Vはベンゼン環または5位、6位、7位、もしくは8位に窒素原子を有するピリジン環；
- Wはシクロヘキセン環、ベンゼン環、1位、2位、もしくは3位に窒素原子を有するピリジン環、または1位、2位、もしくは3位に酸素原子もしくは硫黄原子、
- 15 または1位、2位、3位、もしくは4位に窒素原子を環内に1つ有する6員複素環；

$q$ は1～3の整数；

- ただし、 $R^{25}$ が水素原子および $R^1$ がベンジルの場合、 $R^{24}$ は $-O-(CH_2)_tH$ （ $t$ は1または2）ではなく、Tが窒素原子のときはWは1位、2位、もしくは3位に酸素原子もしくは硫黄原子、または1位、2位、3位、もしくは4位
- 20 に窒素原子を環内に1つ有する6員複素環である。]

で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とする請求項1記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

- 25 15. 一般式（XII）：



[式中、 $R^{23}$ は前記と同意義；

$R^{29}$ は $-NHNH_2$ または $-NH_2$ ；

$R^{30}$ はヒドロキシまたは $-O(CH_2)_r-R^F$ （式中、 $R^F$ は水素原子、カルボキシ、カルバモイル、 $-COO(C1-C4アルキル)$ 、 $-P(=O)(R^{33}R^{34})$ （式中、 $R^{33}$ および $R^{34}$ はそれぞれ独立してヒドロキシまたは $-O-(C1-C4アルキル)$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_3(C1-C4アルキル)$ 、テトラゾール、シアノ、アミノ、 $-NH SO_2 R^{35}$ 、 $-CONH SO_2 R^{35}$ （式中、 $R^{35}$ は $C1-C6アルキル$ またはトリフルオロメチル）、フェニル、またはカルボキシもしくは $-COO(C1-C4アルキル)$ で置換されたフェニル）、 $r$ は前記と同意義）；

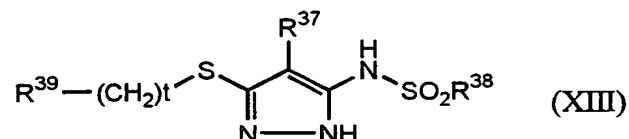
$R^{31}$ は水素原子、 $-O-(C1-C4アルキル)$ 、ハロゲン、 $C1-C6アルキル$ 、フェニル、 $(C1-C4アルキル)フェニル$ 、 $-CH_2OSi(C1-C6アルキル)$ 、フリル、チエニル、 $(C1-C6ヒドロキシアルキル)$ 、 $-(CH_2)_s R^{36}$ （式中 $R^{36}$ は水素原子、カルバモイル、 $-NR^{26}NR^{27}$ 、シアノ、またはフェニル（式中、 $R^{26}$ および $R^{27}$ は前記と同意義）、 $s$ は1～8の整数）、または $C1-C6アルキル$ 、ハロゲン、もしくはトリフルオロメチルで置換されたフェニル；

$R^{32}$ は水素原子、 $C5-C14アルキル$ 、 $C3-C14シクロアルキル$ 、ピリジール、フェニル、または $C1-C6アルキル$ 、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメチルオキシ、 $C1-C4アルキル$ オキシ、シアノ、 $C1-C4アルキル$ チオ、フェニル（ $C1-C4アルキル$ ）、 $(C1-C4アルキル)フェニル$ 、フェニル、フェニルオキシ、もしくはナフチルで置換されているフェニル；

Qはシクロヘキセン環またはベンゼン環]

で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とする請求項1に記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

5 16. 一般式 (XIII) :



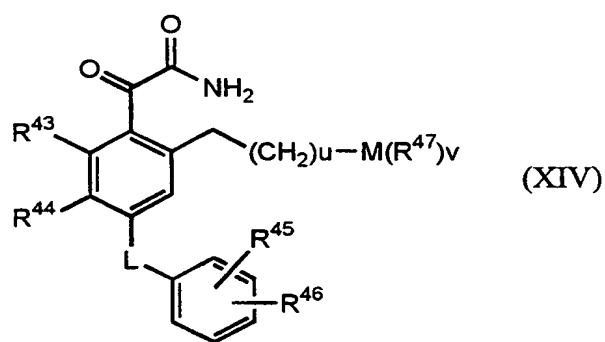
[式中、 $\text{R}^{37}$ はフェニル、イソキノリン-3-イル、ピラジニル、ピリジン-2-イル、または4位がC1-C4アルキル、C1-C4アルキルオキシ、シアノ、もしくは $-(\text{CH}_2)_0-2\text{CONH}_2$ で置換されたピリジン-2-イル；

- 10  $\text{R}^{38}$ はC1-C4アルキル、シアノ、ハロゲン、ニトロ、 $-\text{COO}$ (C1-C4アルキル)、もしくはトリフルオロメチルで1~3個所置換されていてもよいフェニル、ナフチル、またはハロゲンで1~3個所置換されていてもよいチエニル；  
 $\text{R}^{39}$ はハロゲン、フェニル、フェニル(C2-C6アルケニル)、ピリジル、ナフチル、キノリニル、(C1-C4アルキル)チアゾリル、1または2個所C1-C4アルキル、シアノ、カルバモイル、ニトロ、トリフルオロメチル、ハロゲン、C1-C4アルキルオキシ、 $-\text{COO}$ (C1-C4アルキル)、フェノキシおよび $-\text{SR}^{40}$ (式中、 $\text{R}^{40}$ はC1-C4アルキルまたはハロフェニル)からなる群から選択される置換基で置換されたフェニル、1つの $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{R}^{41}$ (式中、 $\text{R}^{41}$ はシアノ、カルボキシ、カルバモイル、またはテトラゾリル)、  
 20  $-\text{OR}^{42}$ (式中、 $\text{R}^{42}$ はシクロペンチル、シクロヘキシル、またはハロゲン)、またはC1-C4アルコキシで置換されたフェニルからなる群から選択される置換基で置換されたフェニル、またはフェニルの2つの置換基がフェニルの環状の炭素原子と一緒になってメチレンジオキシ環を形成した基；

tは1~5の整数]

で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とする請求項 1 記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

17. 一般式 (XIV) :



5

[式中、 $R^{43}$ および $R^{44}$ はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲンまたはC1-C4アルキル；

$R^{45}$ および $R^{46}$ はそれぞれ独立して水素原子、C1-C4アルキル、C1-C4アルキルオキシ、C1-C4アルキルチオ、ハロゲン、フェニル、またはハロ

10 ゲンで置換されたフェニル；

$R^{47}$ は水素原子またはC1-C4アルキル；

Mは $-CO_2-$ 、 $-PO_3-$ 、または $-SO_3-$ ；

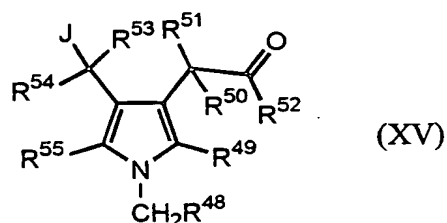
Lは $-O-$ または $-(CH_2)_{0-1}-$ ；

uは1~8の整数；

15 Mが $-CO_2-$ もしくは $-PO_3-$ の場合はvは1、Mが $-SO_3-$ の場合はvは1または2]

で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とする請求項 1 記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

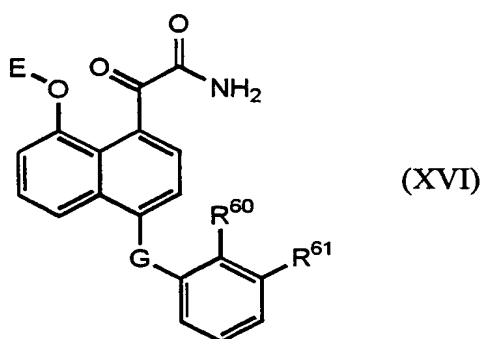
20 18. 一般式 (XV) :



- [式中、 $R^{48}$ は水素原子、C1-C4アルキル、フェニル、または1または2個所C1-C4アルキル、C1-C4アルキルオキシ、フェニル(C1-C4アルキル)、C1-C4アルキルチオ、ハロゲンもしくはフェニルからなる群から選
- 5 択される置換基によって置換されたフェニル；
- $R^{49}$ は水素原子、C1-C4アルキル、ハロゲン、C1-C4アルキルオキシ、またはC1-C4アルキルチオ；
- $R^{50}$ および $R^{51}$ はそれぞれ独立してハロゲンまたは $R^{50}$ と $R^{51}$ が一緒になって=O；
- 10  $R^{52}$ は $-NH_2$ または $-NHNH_2$ ；
- $R^{53}$ および $R^{54}$ はともに水素原子または $R^{53}$ および $R^{54}$ の一方が水素原子の場合、他方はC1-C4アルキルまたは $-(CH_2)_{0-4}-R^{56}$ (式中、 $R^{56}$ は $-CO_2R^{57}$ 、 $-PO_3(R^{57})_2$ 、 $-PO_4(R^{57})_2$ 、または $-SO_3R^{57}$ (式中、 $R^{57}$ はそれぞれ独立してC1-C4アルキル) ) または $R^{53}$ と $R^{54}$
- 15 が一緒になって=Oまたは=S；
- $R^{55}$ は水素原子、メチル、またはエチル；
- Jは $R^{58}-(C1-C6アルキル)-$ 、 $R^{58}-(C2-C6アルケニル)-$ 、またはオルト位が $R^{58}$ で置換されたフェニル(式中、 $R^{58}$ は $-(CH_2)_{1-4}R^{59}$ (式中、 $R^{59}$ は $-CO_2R^{57}$ 、 $-PO_3(R^{57})$ 、 $-PO_4(R^{57})_2$ 、または $-SO_3R^{57}$ (式中、 $R^{57}$ は前記と同意義))、さらに上記フェニル基は水素原子、C1-C4アルキル、ハロゲン、およびC1-C4アルキルオキシからなる群から選択される1または2の置換基で置換されているか、または上記フェニル基がさらにフェニル基と縮合しナフチル基を形成してもよい。)]
- 20

で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とする請求項 1 記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

19. 一般式 (XVI) :



5

[式中、 $R^{60}$ と $R^{61}$ はそれぞれ独立して水素原子または非妨害性置換基、ただし、 $R^{60}$ または $R^{61}$ の少なくとも一方は水素原子である；

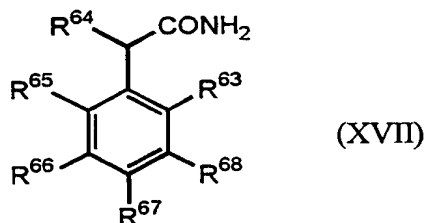
Gは $-CH_2-$ または $-O-$ ；

Eは $-(CH_2)_{1-3}R^{62}$  (式中 $R^{62}$ は $-CO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、および $-PO$

10 (OH) $_2$ からなる群から選択される酸性基]

で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とする請求項 1 記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

20. 一般式 (XVII) :



15

[式中、 $R^{63}$ は水素原子または $-O-(CH_2)_{1-8}R^{69}$  (式中、 $R^{69}$ は $-CO_2R^{70}$ 、 $-PO_3(R^{70})_2$ 、または $-SO_3R^{70}$  (式中、 $R^{70}$ はそれぞれ独立して水素原子またはC1-C4アルキル))；



$R^{64}$ は水素原子またはヒドロキシ；

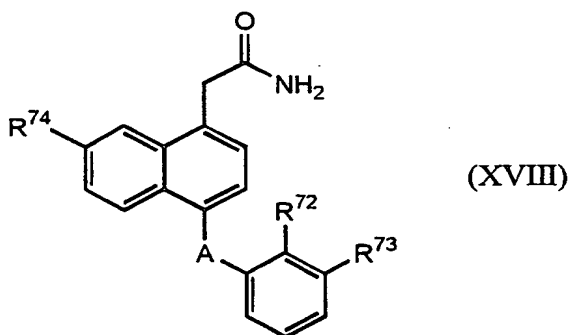
$R^{65}$ および $R^{66}$ はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン、またはC1-C4アルキル；

5  $R^{67}$ および $R^{68}$ のどちらか一方は $-B-R^{71}$ 、他方が水素原子（式中、Bは—O—または $-CH_2-$ 、 $R^{71}$ はフェニル、1または2個所ハロゲン、C1-C4アルキル、C1-C4アルキルオキシ、フェニル、または1または2つのハロゲンで置換されたフェニルからなる群から選択される置換基で置換されているフェニル）；

10 ただし、 $R^{68}$ が $-B-R^{71}$ の場合、 $R^{63}$ は水素原子； $R^{63}$ 、 $R^{64}$ 、 $R^{65}$ 、 $R^{66}$ 、および $R^{68}$ が水素原子、 $R^{67}$ が $-O-R^{71}$ である場合は、 $R^{71}$ はフェニルでない； $R^{63}$ 、 $R^{64}$ 、 $R^{65}$ 、 $R^{66}$ 、および $R^{68}$ が水素原子、 $R^{67}$ が $-CH_2-R^{71}$ である場合は、 $R^{71}$ は1つのメトキシ基または2つのクロロ基で置換されたフェニルではない]

15 で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とする請求項1記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

21. 一般式 (XVIII) :



20 [式中、 $R^{72}$ および $R^{73}$ はそれぞれ独立して水素原子または非妨害性置換基、ただし、 $R^{72}$ および $R^{73}$ の少なくとも一方は水素原子である；

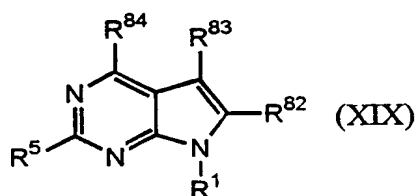
$R^{74}$ は水素原子、 $-O-(CH_2)_{2-4}-R^{75}$ 、 $-O-[CH(CH_3)]_{2-4}$

—R<sup>75</sup>、または—O—[CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)]<sub>2-4</sub>—R<sup>75</sup>（式中、R<sup>75</sup>は—CO<sub>2</sub>H、—PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、または—SO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>）；

Aは—O—または—CH<sub>2</sub>—]

- 5 示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とする請求項1記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

22. 一般式 (XIX) :



[式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>5</sup>は前記と同意義；

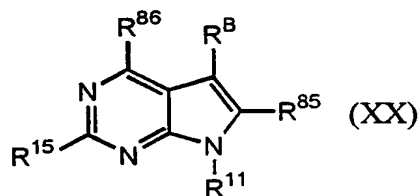
- 10 R<sup>82</sup>は水素原子または1から4の水素原子以外の原子に必要な水素原子が結合した基；

R<sup>83</sup>は—(L<sup>5</sup>)—R<sup>A</sup>（式中、L<sup>5</sup>は単結合、—CH<sub>2</sub>—、—O—、—S—、—NH—、または—C(=O)—、R<sup>A</sup>は前記と同意義）；

R<sup>84</sup>は—(L<sup>6</sup>)—（酸性基）（式中、L<sup>6</sup>は酸性基との連結基）]

- 15 示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とする請求項1記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

23. 一般式 (XX) :



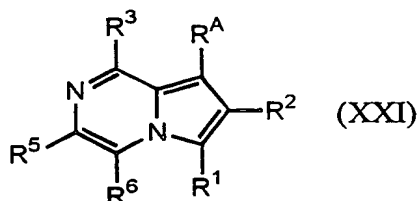
- 20 [式中、R<sup>11</sup>、R<sup>15</sup>、およびR<sup>B</sup>は前記と同意義；

R<sup>85</sup>は水素原子、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、C1-C3アルキルオキシ、C1-C3アルキルチオ、C1-C3ハロアルキル、C1-C3ヒドロキシアルキル、またはハロゲン；

R<sup>86</sup>は-(L<sup>3</sup>)-R<sup>18</sup>(式中、L<sup>3</sup>およびR<sup>18</sup>は前記と同意義) ]

- 5    で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とする請求項1記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

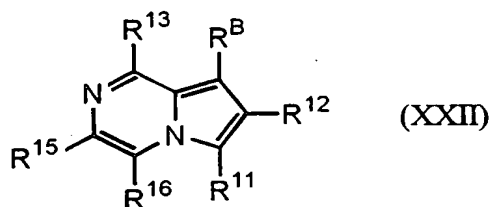
24. 一般式 (XXI) :



- 10   (式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、およびR<sup>A</sup>は前記と同意義)

で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とする請求項1記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

25. 一般式 (XXII) :

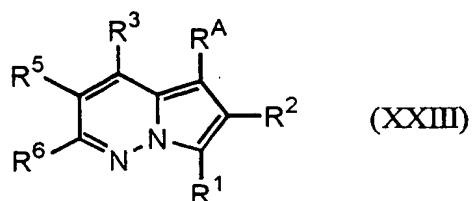


15

(式中、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>、およびR<sup>B</sup>は前記と同意義)

で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とする請求項1記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

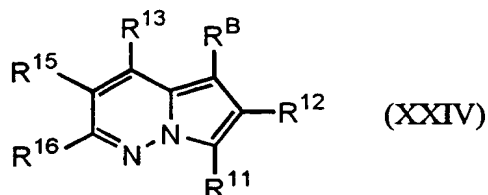
- 20   26. 一般式 (XXIII) :



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、および $R^A$ は前記と同意義)

で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とする請求項 1 記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

27. 一般式 (XXIV) :



(式中、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、および $R^B$ は前記と同意義)

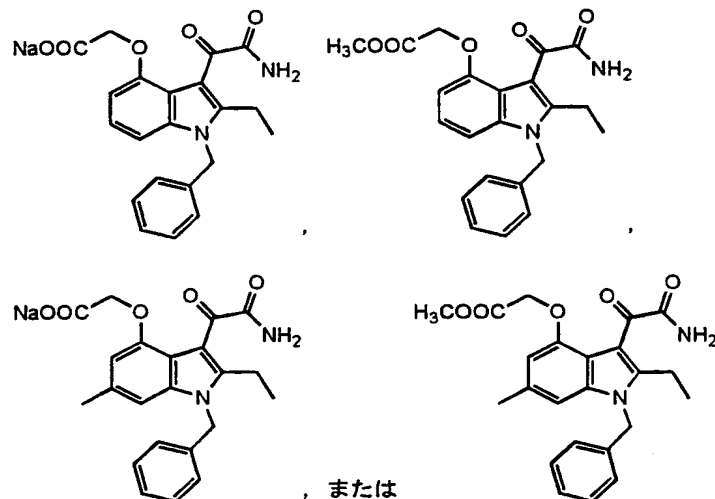
で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とする請求項 1 記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

28. [3-(2-アミノ-1, 2-ジオキソエチル)-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-4-イル] オキシ] 酢酸、d 1-2-[ [3-(2-アミノ-1, 2-ジオキソエチル)-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-4-イル] オキシ] プロパン酸、[ [3-(2-アミノ-1, 2-ジオキソエチル)-1-( [1, 1'-ビフェニル]-2-イルメチル)-2-メチル-1H-インドール-4-イル] オキシ] 酢酸、[ [3-(2-アミノ-1, 2-ジオキソエチル)-1-( [1, 1'-ビフェニル]-3-イルメチル)-2-メチル-1H-インドール-4-イル] オキシ] 酢酸、[ [3-(2-アミノ-1, 2-ジオキソエチル)-1-( [1, 1'-ビフェニル]

- 4 - イルメチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル] オキシ] 酢酸、  
[ [ 3 - ( 2 - アミノ - 1, 2 - ジオキソエチル) - 1 - [ ( 2, 6 - ジクロロ  
フェニル) メチル] - 2 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル] オキシ] 酢酸、  
[ [ 3 - ( 2 - アミノ - 1, 2 - ジオキソエチル) - 1 - [ ( 4 - フルオロフェ  
5 ニル) メチル] - 2 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル] オキシ] 酢酸、[ [ 3  
- ( 2 - アミノ - 1, 2 - ジオキソエチル) - 2 - メチル - 1 - [ ( 1 - ナフチ  
ル) メチル] - 1 H - インドール - 4 - イル] オキシ] 酢酸、[ [ 3 - ( 2 - ア  
ミノ - 1, 2 - ジオキソエチル) - 2 - エチル - 1 - ( フェニルメチル) - 1 H  
- インドール - 4 - イル] オキシ] 酢酸、[ [ 3 - ( 2 - アミノ - 1, 2 - ジオ  
10 キソエチル) - 2 - エチル - 6 - メチル - 1 - ( フェニルメチル) - 1 H - イン  
ドール - 4 - イル] オキシ] 酢酸、[ [ 3 - ( 2 - アミノ - 1, 2 - ジオキソエ  
チル) - 6 - カルボキシ - 2 - エチル - 1 - ( フェニルメチル) - 1 H - イン  
ドール - 4 - イル] オキシ] 酢酸、[ [ 3 - ( 2 - アミノ - 1, 2 - ジオキソエチ  
ル) - 1 - [ ( 3 - クロロフェニル) メチル] - 2 - エチル - 1 H - インドール  
15 - 4 - イル] オキシ] 酢酸、[ [ 3 - ( 2 - アミノ - 1, 2 - ジオキソエチル)  
- 1 - ( [ 1, 1' - ビフェニル] - 2 - イルメチル) - 2 - エチル - 1 H - イ  
ンドール - 4 - イル] オキシ] 酢酸、[ [ 3 - ( 2 - アミノ - 1, 2 - ジオキソ  
エチル) - 1 - ( [ 1, 1' - ビフェニル] - 2 - イルメチル) - 2 - プロピル  
- 1 H - インドール - 4 - イル] オキシ] 酢酸、[ [ 3 - ( 2 - アミノ - 1, 2  
20 - ジオキソエチル) - 2 - シクロプロピル - 1 - ( フェニルメチル) - 1 H - イ  
ンドール - 4 - イル] オキシ] 酢酸、[ [ 3 - ( 2 - アミノ - 1, 2 - ジオキソ  
エチル) - 1 - ( [ 1, 1' - ビフェニル] - 2 - イルメチル) - 2 - シクロプ  
ロピル - 1 H - インドール - 4 - イル] オキシ] 酢酸、4 - [ [ 3 - ( 2 - アミ  
ノ - 1, 2 - ジオキソエチル) - 2 - エチル - 1 - ( フェニルメチル) - 1 H -  
25 インドール - 5 - イル] オキシ] ブタン酸、2 - [ [ 1 - ( 2 - アミノ - 1, 2  
- ジオキソエチル) - 2 - エチル - 3 - フェニルメチルインドリジン - 8 - イル]

- オキシ] 酢酸、2-[[1-(2-アミノ-1, 2-ジオキソエチル)-3-(2-ビフェニル)メチル-2-エチルインドリジン-8-イル]オキシ] 酢酸、2-[[1-(2-アミノ-1, 2-ジオキソエチル)-3-(2-ビフェニル)メチル-2-シクロプロピルインドリジン-8-イル]オキシ] 酢酸、2-[[3-
- 5 - (2-アミノ-2-オキソエチル)-2-エチル-1-フェニルメチレン-1 H-インデン-4-イル]オキシ] 酢酸、2-[[3-(2-アミノ-2-オキソエチル)-2-エチル-1-(1-ナフチル)メチレン-1 H-インデン-4-イル]オキシ] 酢酸、2-[[8-(2-アミノ-1, 2-ジオキソエチル)-7-エチル-3-メチル-6-フェニルメチル[1, 2-a]ピラジン-1-
- 10 -イル]オキシ] 酢酸、2-[[8-(2-アミノ-1, 2-ジオキソエチル)-7-エチル-3-メチル-6-(2-ビフェニル)メチル[1, 2-a]ピラジン-1-イル]オキシ] 酢酸、2-[[8-(2-アミノ-1, 2-ジオキソエチル)-6-シクロプロピルメチル-7-エチル-3-メチル[1, 2-a]ピラジン-1-イル]オキシ] 酢酸、2-[[8-(2-アミノ-1, 2-ジオキソエチル)-7-エチル-3-フェニル-6-フェニルメチル[1, 2-a]ピラジン-1-イル]オキシ] 酢酸、2-[[5-(2-アミノ-1, 2-ジオキソエチル)-6-エチル-7-フェニルメチル[1, 2-b]ピリダジン-4-
- 15 -イル]オキシ] 酢酸、2-[[5-(2-アミノ-1, 2-ジオキソエチル)-2, 6-ジメチル-7-フェニルメチル[1, 2-b]ピリダジン-4-イル]オキシ] 酢酸、2-[[5-(2-アミノ-1, 2-ジオキソエチル)-6-エチル-2-フェニル-7-フェニルメチル[1, 2-b]ピリダジン-4-イル]オキシ] 酢酸、および(5-カルバモイル-9-シクロヘキシルメチル-9 H-カルバゾール-4-イルオキシ) 酢酸から選択される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする請
- 20 求項1記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

29. 式:



で示される化合物、またはそれらの水和物を有効成分とする請求項 1 記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

30. sPLA<sub>2</sub> 阻害剤を含有することを特徴とする、手術または心停止により  
5 虚血状態にある臓器の保存液。

31. sPLA<sub>2</sub> 阻害剤を含有することを特徴とする、臓器手術において供給者から摘出された臓器の保存液。

32. sPLA<sub>2</sub> 阻害剤が I 型 PLA<sub>2</sub> 阻害剤である請求項 30 または 31 記載の保存液。

10 33. sPLA<sub>2</sub> 阻害剤が請求項 3～29 のいずれかに記載の化合物である請求項 30 または 31 記載の保存液。

34. 臓器が心臓、肝臓、脾臓、腎臓、または小腸である請求項 30～33 のいずれかに記載の保存液。

35. sPLA<sub>2</sub> 阻害剤を投与することを特徴とする虚血再灌流障害の予防方法。

15 36. 手術または心停止による虚血が生じる前に sPLA<sub>2</sub> 阻害剤を投与することを特徴とする虚血再灌流障害の予防方法。

37. sPLA<sub>2</sub> 阻害剤を含有する溶液を保存液として用いることを特徴とする、手術または心停止により虚血状態にある臓器における虚血再灌流障害の予防方法。

38. 手術または心停止によって虚血状態にある臓器に血液を再灌流する以前に

- s P L A<sub>2</sub> 阻害剤を投与することを特徴とする虚血再灌流障害の予防方法。
39. 手術または心停止によって虚血状態にある臓器に血液を再灌流した後に s P L A<sub>2</sub> 阻害剤を投与することを特徴とする虚血再灌流障害の予防方法。
40. s P L A<sub>2</sub> 阻害剤が I I 型 P L A<sub>2</sub> 阻害剤である請求項 35～39 のいずれかに記載の予防方法。
41. s P L A<sub>2</sub> 阻害剤が請求項 3～29 のいずれかに記載の化合物である請求項 35～39 のいずれかに記載の予防方法。
42. 臓器が心臓、肝臓、脾臓、腎臓、または小腸である請求項 37～41 のいずれかに記載の予防方法。
- 10 43. s P L A<sub>2</sub> 阻害剤を投与することを特徴とする虚血再灌流障害の治療方法。
44. s P L A<sub>2</sub> 阻害剤を含有する溶液を保存液として用いることを特徴とする、手術または心停止により虚血状態にある臓器における虚血再灌流障害の治療方法。
45. 手術または心停止によって虚血状態にある臓器に血液を再灌流する以前に s P L A<sub>2</sub> 阻害剤を投与することを特徴とする虚血再灌流障害の治療方法。
- 15 46. 手術または心停止によって虚血状態にある臓器に血液を再灌流した後に s P L A<sub>2</sub> 阻害剤を投与することを特徴とする虚血再灌流障害の治療方法。
47. s P L A<sub>2</sub> 阻害剤が I I 型 P L A<sub>2</sub> 阻害剤である請求項 43～46 のいずれかに記載の治療方法。
48. s P L A<sub>2</sub> 阻害剤が請求項 3～29 のいずれかに記載の化合物である請求項 43～46 のいずれかに記載の治療方法。
- 20 49. 臓器が心臓、肝臓、脾臓、腎臓、または小腸である請求項 44～48 のいずれかに記載の治療方法。
50. s P L A<sub>2</sub> 阻害剤を含有する保存液を用いて、摘出した臓器を保存することを特徴とする臓器の保存方法。
- 25 51. s P L A<sub>2</sub> 阻害剤が I I 型 P L A<sub>2</sub> 阻害剤である請求項 50 記載の保存方法。
52. s P L A<sub>2</sub> 阻害剤が請求項 3～29 のいずれかに記載の化合物である請求



項 5 0 記載の保存方法。

5 3 . 臓器が心臓、肝臓、脾臓、腎臓、または小腸である請求項 5 0 ～ 5 2 のいずれかに記載の保存方法。

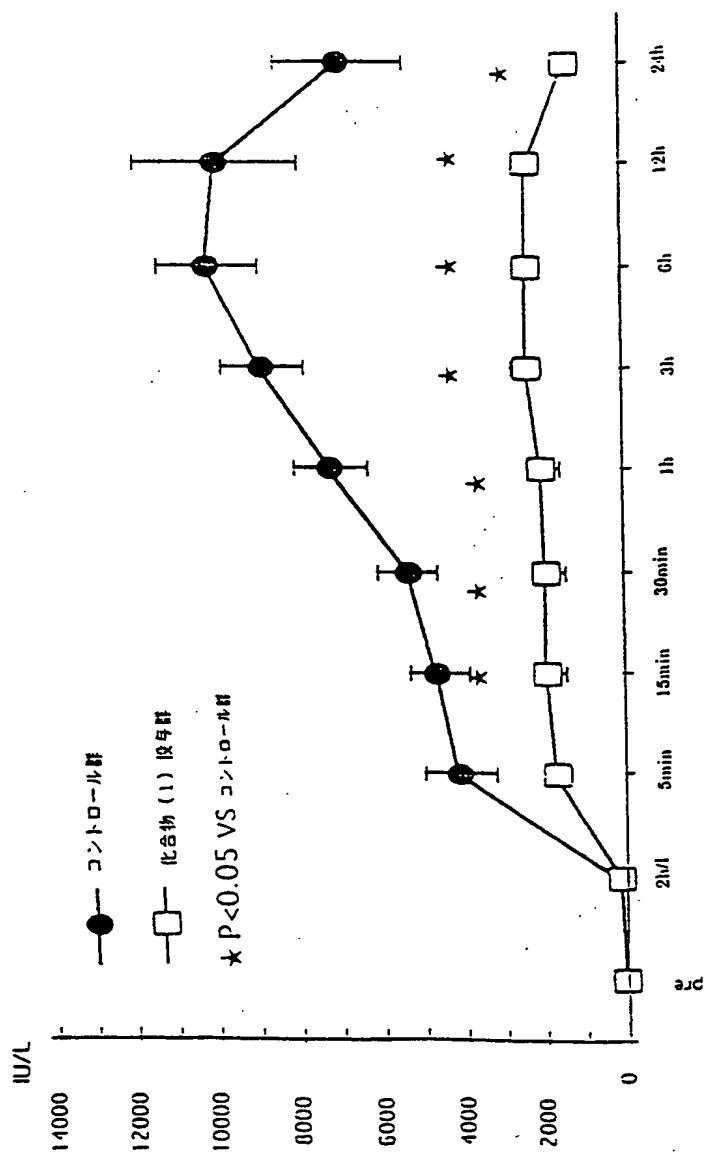
5 4 . 虚血再灌流障害を治療または予防するために用いる医薬品を製造するための s P L A<sub>2</sub> 阻害剤の使用。

5 5 . 虚血再灌流障害を治療または予防するために用いる医薬品を製造するための I I 型 P L A<sub>2</sub> 阻害剤の使用。

5 6 . 虚血再灌流障害を治療または予防するために用いる医薬品を製造するための請求項 3 ～ 2 9 のいずれかに記載の化合物の使用。

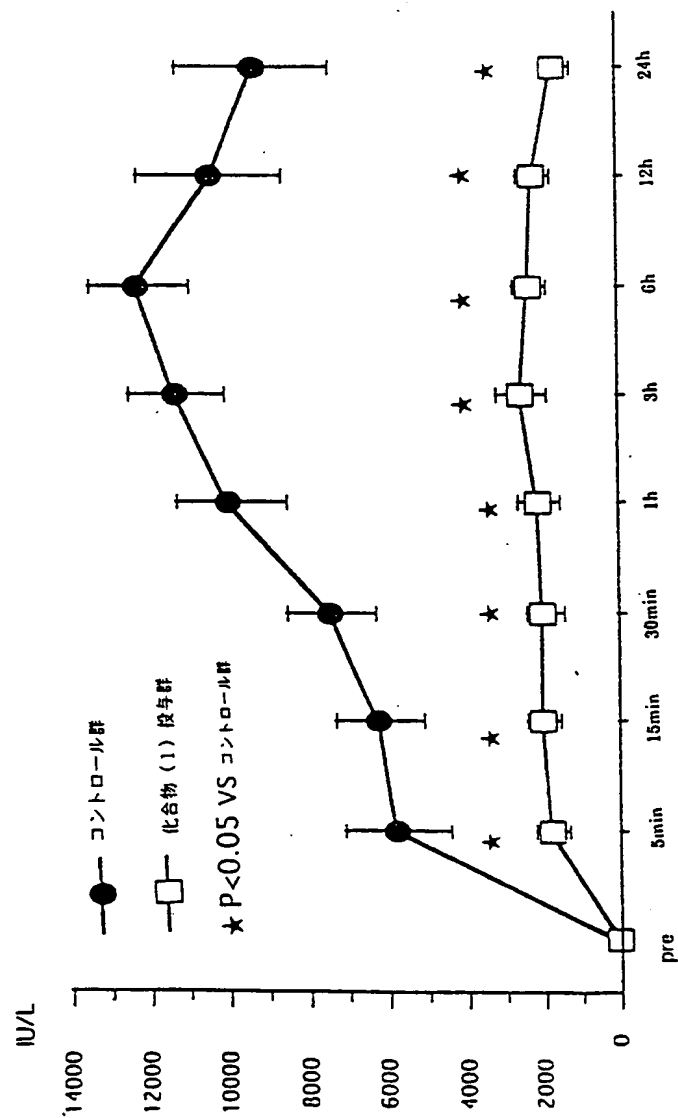
THIS PAGE BLANK (USPTO)

図 1

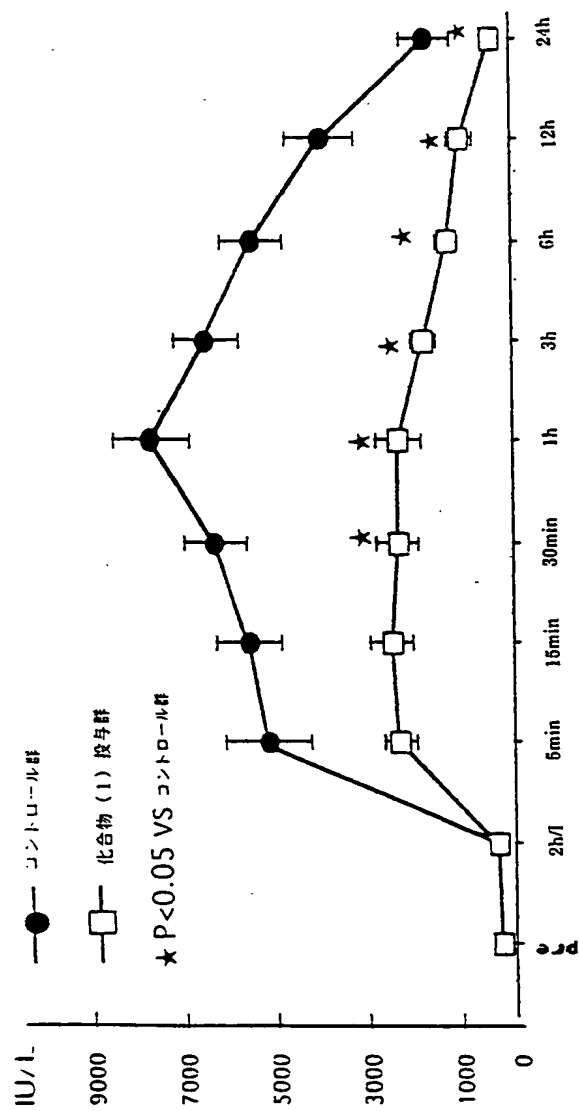


THIS PAGE BLANK (USPTO)

図 2



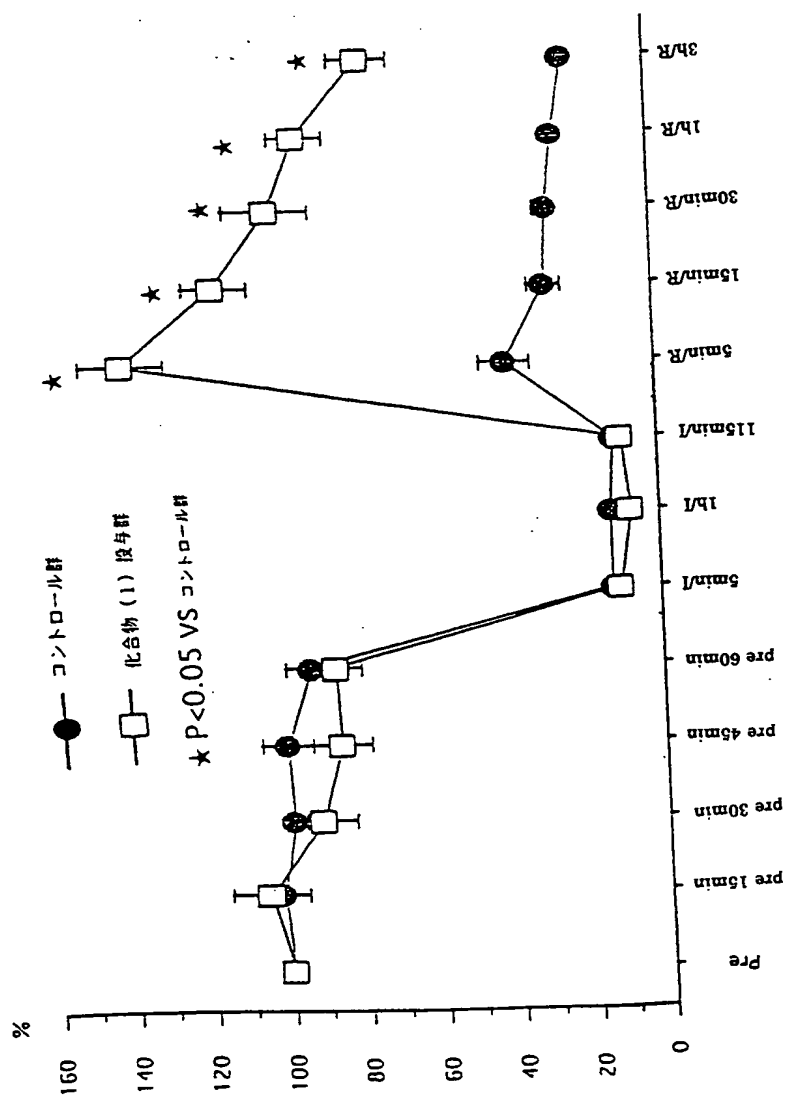
**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



THIS PAGE BLANK (USPTO)

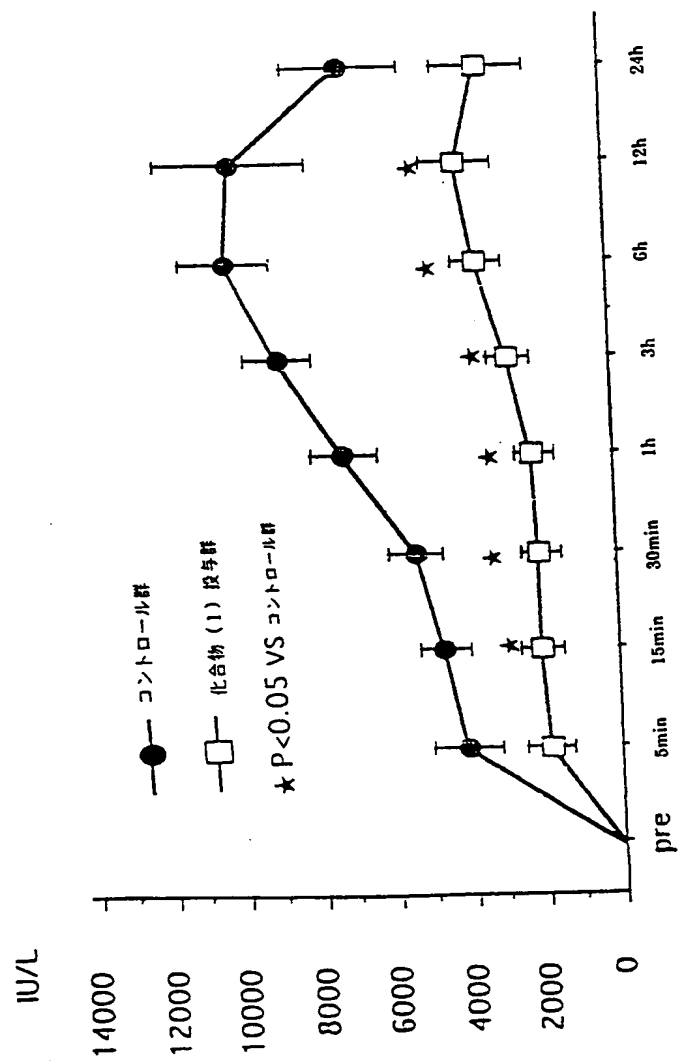


図 4



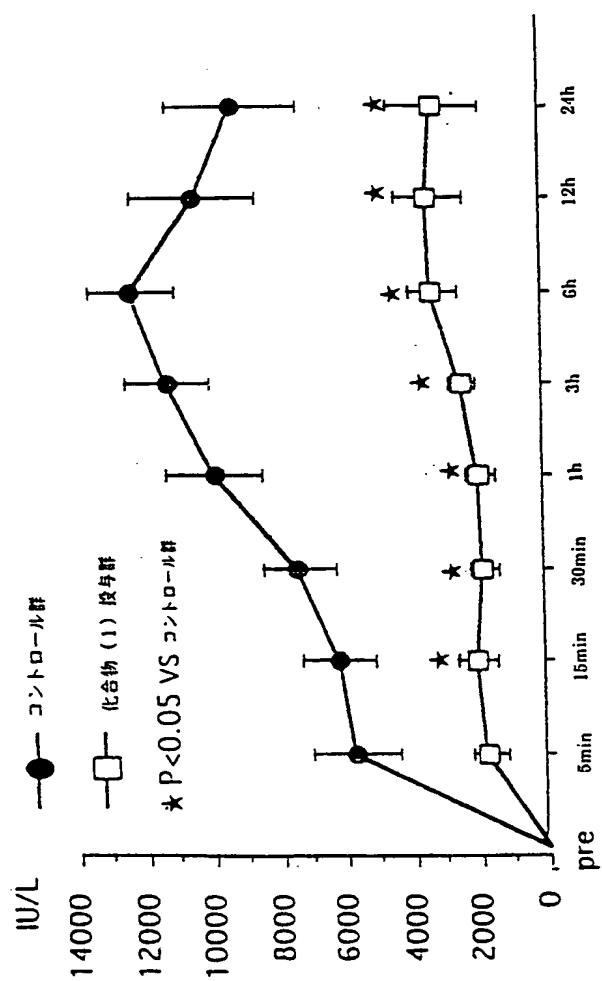
**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

図 5



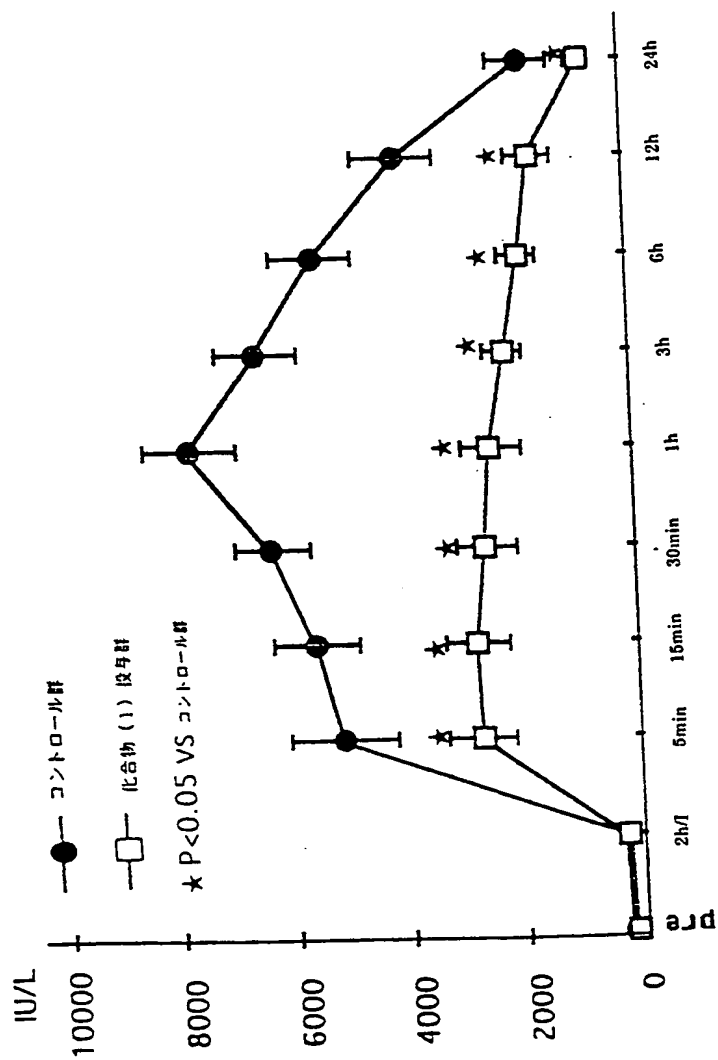
**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

図 6



**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

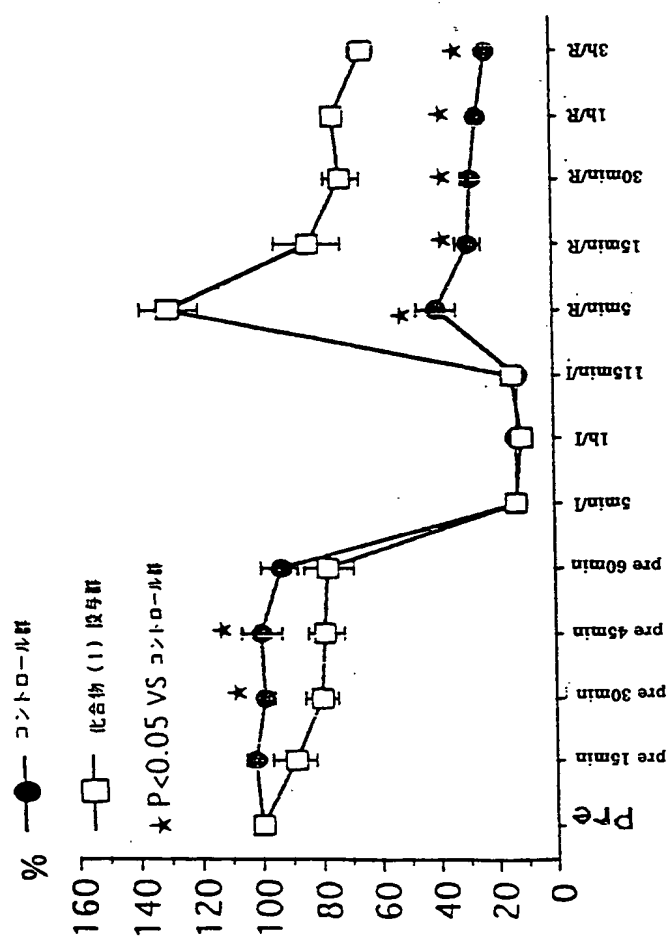
図 7



THIS PAGE BLANK (USPTO)



図 8



THIS PAGE BLANK (USPTO)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/JP99/05528

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>7</sup> A61K45/00, 31/19, 31/40, 31/435,  
A61P39/06, 43/00  
//C07D209/18, 471/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>7</sup> A61K45/00, 31/19-31/435,  
A61P39/06, 43/00,  
C07D209/18, 471/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), WPI (DIALOG), MEDLINE (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SONNINO, Roberta E., et al., "Phospholipase A2 Secretion	1, 2
Y	During Intestinal Graft Ischemia", Dig. Dis. Sci., (1997),	3-21, 24-34,
	42(5), pp.972-981,	54-56
A	Abstract, Result, Discussion	22, 23
X	WINDT, Leon J.D., et al., "Phospholipase A2-mediated	1, 2
Y	hydrolysis of cardiac phospholipids: The use of molecular	3-21, 24-34,
	and transgenic techniques", Mol. Cell. Biochem.,	54-56
A	(Mar. 1998), 180(1&2), pp.65-73,	22, 23
	Abstract; page 70, left column, line 25 to right column,	
	line 26	
Y	EP, 620214, A1 (ELI LILLY AND COMPANY),	3-5, 30-34,
	14 April, 1994 (14.04.94),	54-56
	Claims; page 2, lines 43 to 50	
	& JP, 7-10838, A & CA, 2121321, A	
	& NO, 9401360, A & FI, 9401766, A	
	& AU, 9459486, A & BR, 9401484, A	
	& CZ, 9400894, A3 & US, 5578634, A	
	& ZA, 9402614, A & NZ, 260299, A	
	& CN, 1098714, A & TW, 306914, A	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
24 December, 1999 (24.12.99)

Date of mailing of the international search report  
11 January, 2000 (11.01.00)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/05528

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP, 675110, A1 (ELI LILLY AND COMPANY), 04 October, 1995 (04.10.95), Claims; page 2, lines 44-53 & JP, 7-285933, A & NO, 9501252, A & FI, 9501553, A & CA, 2146097, A & AU, 9516217, A & CZ, 9500822, A3 & US, 5654326, A & US, 5733923, A & US, 5919943, A & US, 5919810, A & BR, 9501404, A & ZA, 9502693, A & NZ, 270848, A & CN, 1114310, A & MX, 9501608, A	3-5, 28-34, 54-56
Y	EP, 620215, A1 (ELI LILLY AND COMPANY), 14 April, 1994 (14.04.94), Claims; page 2, lines 51-68 & JP, 7-25850, A & CA, 2121323, A & FI, 9401767, A & NO, 9401361, A & BR, 9401482, A & AU, 9459492, A & CZ, 9400893, A3 & US, 5684034, A & ZA, 9402615, A & TW, 268942, A & NZ, 260298, A & CN, 1098715, A	3-5, 30-34, 54-56
Y	WO, 96/3376, A1 (ELI LILLY AND COMPANY), 08 February, 1996 (08.02.96), Claims; page 4, lines 9-29 & AU, 9531406, A & EP, 772592, A1 & US, 5641800, A & JP, 10-503208, A	6, 7, 28, 30-34, 54-56
Y	WO, 96/03383, A1 (ELI LILLY AND COMPANY), 08 February, 1996 (08.02.96), Claims; page 5, lines 6-22 & AU, 9531459, & EP, 772596, A1 & JP, 10-505584, A & MX, 9700511, A1 & KR, 97704695, A & BR, 9508298, A	8-11, 28, 30-34, 54-56
Y	WO, 96/03120, A1 (ELI LILLY AND COMPANY), 08 February, 1996 (08.02.96), Claims; page 3, line 15 to page 4, line 19 & JP, 10-505336, A & AU, 9531980, A & EP, 769940, A1	12, 13, 28, 30-34, 54-56
Y	WO, 98/18464, A1 (Eli Lilly and Company), 07 May, 1998 (07.05.98), Claims & EP, 839806, A1 & AU, 9851494, A & NO, 9901831, A	14, 15, 28, 30-34, 54-56
Y	WO, 98/24437, A1 (Eli Lilly and Company), 11 June, 1998 (11.06.98), Claims & EP, 846687, A1 & AU, 9853655, A & ZA, 9710878, A & US, 5972972, A	16, 30-34, 54-56
Y	WO, 98/24794, A1 (Eli Lilly and Company), 11 June, 1998 (11.06.98), Claims & AU, 9854544, A & EP, 944636, A1 & US, 5916922, A	17, 30-34, 54-56

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/JP99/05528

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO, 98/25609, A1 (ELI LILLY AND COMPANY), 18 June, 1998 (18.06.98), Claims & AU, 9855983 & US, 5919774, A	18, 30-34, 54-56
Y	WO, 97/21716, A1 (ELI LILLY AND COMPANY), 19 June, 1997 (19.06.97), Claims & EP, 779273, A1 & AU, 9711497, A	19, 30-34, 54-56
Y	WO, 98/24856, A1 (ELI LILLY AND COMPANY), 11 June, 1998 (11.06.98), Claims & AU, 985592, A & EP, 946495, A1	20, 30-34, 54-56
Y	WO, 97/21664, A1 (ELI LILLY AND COMPANY), 19 June, 1997 (19.06.97), Claims & EP, 779211, A1 & AU, 9712897, A & BR, 9612347, A & HU, 9901984, A2	21, 30-34, 54-56
PY	WO, 99/51605, A1 (SHIONOGI & CO., LTD.), 14 October, 1999 (14.10.99), Claims (Family: none)	24, 25, 28, 30-34, 54-56
PY	WO, 99/59999, A1 (SHIONOGI & CO., LTD.), 25 November, 1999 (25.11.99), Claims (Family: none)	26-28, 30-34, 54-56
Y	EP, 672415, A1 (EISAI CO., LTD.), 17 February, 1995 (17.02.95), Claims; page 3, lines 9-15 & JP, 7-285866, A & AU, 9512374, A & CA, 2141987, A & ZA, 9501467, A & CN, 1112920, A	30-34, 54-56
PX PY	Jun Takahashi et al., "Antibodies against type II phospholipase A2 prevent renal injury due to ischemia and reperfusion in rats", FEBS Letters, (December 1998), 440(3), pages 377-381, Full text	1, 2 30-34, 54-56
A	Sargent Carol A., et al., "Effect of the Phospholipase A2 Inhibitors Quinacrine and 7, 7-Dimethyleicosadienoic Acid in Isolated Globally Ischemic Rat Hearts", J. Pharm. Ther., (1992), 262(3), pages 1161-1167, Abstract, Discussion	1-21, 24-34, 54-56
A	Yoshihiro Shimizu, "Nafamostat mesilate rinse solution-A new strategy to prevent warm ischemia-reperfusion injury in canine pancreas autotransplantation", J. Kyoto Pref. Univ. Med., (April 1998), 107(4), Abstract	1-21, 24-34, 54-56

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/05528

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 35-49  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  
The subject matter of claims 35 to 49 relates to a method for treatment of the human body by therapy or operation. (PCT Article 17(2) (a)(i) and Rule 39.1(iv)).
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐

No protest accompanied the payment of additional search fees.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl<sup>1</sup> A 61 K 45/00, 31/19, 31/40, 31/435,  
A 61 P 39/06, 43/00  
//C 07 D 209/18, 471/04

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl<sup>1</sup> A 61 K 45/00, 31/19-31/435,  
A 61 P 39/06, 43/00,  
C 07 D 209/18, 471/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), WPI (DIALOG), MEDLINE (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y A	SONNINO, Roberta E., et al., 'Phospholipase A <sub>2</sub> Secretion During Intestinal Graft Ischemia', Dig. Dis. Sci., (1997), 42(5), pp.972-981, Abstract, Result, Discussion	1, 2 3-21, 24-34, 54-56 22, 23
X Y A	WINDT, Leon J.D., et al., 'Phospholipase A <sub>2</sub> -mediated hydrolysis of cardiac phospholipids: The use of molecular and transgenic techniques', Mol. Cell. Biochem., (Mar. 1998), 180(1&2), pp.65-73, Abstract, 第70頁左欄第25行-右欄第26行	1, 2 3-21, 24-34, 54-56 22, 23
Y	EP, 620214, A1 (ELI LILLY AND COMPANY),	3-5, 30-34,

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

24.12.99

国際調査報告の発送日

11.01.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

瀬下 浩一

4C

9736

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	14. 4月. 1994 (14. 04. 94), 特許請求の範囲, 第2頁第43行—第50行, & JP, 7-10838, A, & CA, 2121321, A, & NO, 9401360, A, & FI, 9401766, A, & AU, 9459486, A, & BR, 9401484, A, & CZ, 9400894, A3, & US, 5578634, A, & ZA, 9402614, A, & NZ, 260299, A, & CN, 1098714, A, & TW, 306914, A	54-56
Y	EP, 675110, A1 (ELI LILLY AND COMPANY), 4. 10月. 1995 (04. 10. 95), 特許請求の範囲, 第2頁第44行—第53行, & JP, 7-285933, A, & NO, 9501252, A, & FI, 9501553, A, & CA, 2146097, A, & AU, 9516217, A, & CZ, 9500822, A3, & US, 5654326, A, & US, 5733923, A, & US, 5919943, A, & US, 5919810, A, & BR, 9501404, A, & ZA, 9502693, A, & NZ, 270848, A, & CN, 1114310, A, & MX, 9501608, A	3-5, 28-34, 54-56
Y	EP, 620215, A1 (ELI LILLY AND COMPANY), 14. 4月. 1994 (14. 04. 94), 特許請求の範囲, 第2頁第51行—第68行, & JP, 7-25850, A, & CA, 2121323, A, & FI, 9401767, A, & NO, 9401361, A, & BR, 9401482, A, & AU, 9459492, A, & CZ, 9400893, A3, & US, 5684034, A, & ZA, 9402615, A, & TW, 268942, A, & NZ, 260298, A, & CN, 1098715, A	3-5, 30-34, 54-56
Y	WO, 96/3376, A1 (ELI LILLY AND COMPANY), 8. 2月. 1996 (08. 02. 96), 特許請求の範囲, 第4頁第9行—第29行, & AU, 9531406, A, & EP, 772592, A1, & US, 5641800, A, & JP, 10-503208, A	6, 7, 28, 30-34, 54-56
Y	WO, 96/03383, A1 (ELI LILLY AND COMPANY), 8. 2月. 1996 (08. 02. 96), 特許請求の範囲, 第5頁第6行—第22行, & AU, 9531459, & EP, 772596, A1, & JP, 10-505584, A, & MX, 9700511, A1, & KR, 97704695, A, & BR, 9508298, A	8-11, 28, 30-34, 54-56
Y	WO, 96/03120, A1 (ELI LILLY AND COMPANY), 8. 2月. 1996 (08. 02. 96), 特許請求の範囲, 第3頁第15行—第4頁第19行, & JP, 10-505336, A, & AU, 9531980, A, & EP, 769940, A1	12, 13, 28, 30-34, 54-56
Y	WO, 98/18464, A1 (Eli Lilly and Company), 7. 5月. 1998 (07. 05. 98), 特許請求の範囲, & EP, 839806, A1, & AU, 9851494, A, & NO, 9901831, A	14, 15, 28, 30-34, 54-56
Y	WO, 98/24437, A1 (Eli Lilly and Company), 11. 6月. 1998 (11. 06. 98), 特許請求の範囲, & EP, 846687, A1, & AU, 9853655, A, & ZA, 9710878, A, & US, 5972972, A	16, 30-34, 54-56
Y	WO, 98/24794, A1 (Eli Lilly and Company), 11. 6月. 1998 (11. 06. 98), 特許請求の範囲,	17, 30-34, 54-56



C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO, 98/25609, A1 (Eli Lilly and Company) , 18. 6月. 1998 (18. 06. 98) , 特許請求の範囲, & AU, 9855983, & US, 5919774, A	18, 30-34, 54-56
Y	WO, 97/21716, A1 (Eli Lilly and Company) , 19. 6. 1997 (19. 06. 97) , 特許請求の範囲, & EP, 779273, A1, & AU, 9711497, A	19, 30-34, 54-56
Y	WO, 98/24856, A1 (Eli Lilly and Company) , 11. 6月. 1998 (11. 06. 98) , 特許請求の範囲, & AU, 985592, A, & EP, 946495, A1	20, 30-34, 54-56
Y	WO, 97/21664, A1 (Eli Lilly and Company) , 19. 6月. 1997 (19. 06. 97) , 特許請求の範囲, & EP, 779211, A1, & AU, 9712897, A, & BR, 9612347, A, & HU, 9901984, A2	21, 30-34, 54-56
PY	WO, 99/51605, A1 (Shionogi & Co., Ltd.) , 14. 10月. 1999 (14. 10. 99) , 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	24, 25, 28, 30-34, 54-56
PY	WO, 99/59999, A1 (塩野義製薬株式会社) , 25. 11月. 1999 (25. 11. 99) , 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	26-28, 30-34, 54-56
Y	EP, 672415, A1 (Eisai Co., Ltd.) , 17. 2月. 1995 (17. 02. 95) , 特許請求の範囲, 第3頁第9行-15行, & JP, 7-285866, A, & AU, 9512374, A, & CA, 2141987, A, & ZA, 9501467, A, & CN, 1112920, A	30-34, 54-56
PX	TAKAHASHI, Jun, et al., 'Antibodies against type II phospholipase A <sub>2</sub> prevent renal injury due to ischemia and reperfusion in rats', FEBS Letters, (December 1998), 440(3), pp. 377-381, 全文参照	1, 2
PY		30-34, 54-56
A	SARGENT, Carol A., et al., 'Effect of the Phospholipase A <sub>2</sub> Inhibitors Quinacrine and 7,7-Dimethyleicosadienoic Acid in Isolated Globally Ischemic Rat Hearts', J. Pharm. Exp. Ther., (1992), 262(3), pp. 1161-1167, Abstract, Discussion	1-21, 24-34, 54-56
A	SHIMIZU, Yoshihiro, 'Nafamostat mesilate rinse solution-A new strategy to prevent warm ischemia-reperfusion injury in canine pancreas autotransplantation', J. Kyoto Pref. Univ. Med., (April 1998), 107(4), Abstract	1-21, 24-34, 54-56

**第1欄** 請求の範囲の一部の調査ができないとき、意見(第一欄)中のその点を「法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。」と記載した。

1. ☒ 請求の範囲 35-49 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
請求の範囲 35 ないし 49 に係る発明は、手術または治療による人体の処置方法である。(PCT 17 条(2)(a)(i)、PCT 規則 39.1(iv))
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

16T

## 特 許 協 力 条 約

P C T

## 国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)

〔PCT36条及びPCT規則70〕

REC'D 09 JUN 2000

WIPO

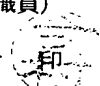
PCT

出願人又は代理人 の書類記号 51-05937WO	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知(様式PCT/ IPEA/416)を参照すること。	
国際出願番号 PCT/J P 99/05528	国際出願日 (日.月.年) 07.10.99	優先日 (日.月.年) 14.10.98
国際特許分類(IPC) Int.Cl <sup>7</sup> A61K45/00, 31/19, 31/40, 31/435, A61P39/06, 43/00 //C07D209/18, 471/04		
出願人(氏名又は名称) 塩 野 義 製 薬 株 式 会 社		

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条(PCT36条)の規定に従い送付する。
2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 7 ページからなる。
- ☐ この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。  
(PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照)  
この附属書類は、全部で                      ページである。

3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。

- I ☒ 国際予備審査報告の基礎
- II ☐ 優先権
- III ☒ 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成
- IV ☐ 発明の単一性の欠如
- V ☒ PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
- VI ☒ ある種の引用文献
- VII ☐ 国際出願の不備
- VIII ☒ 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 28.01.00	国際予備審査報告を作成した日 22.05.00	
名称及びあて先 日本国特許庁(IPEA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官(権限のある職員) 今 村 玲 英 子 	4 C 9736
電話番号 03-3581-1101 内線 3452		

様式PCT/IPEA/409(表紙)(1998年7月)

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## 1. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に  
 応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。  
 PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

- ☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 出願時に提出されたもの  
 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 出願時に提出されたもの  
 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 PCT19条の規定に基づき補正されたもの  
 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 出願時に提出されたもの  
 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 出願時に提出されたもの  
 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である \_\_\_\_\_ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語  
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語  
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表  
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった  
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ  
☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項  
☐ 図面 図面の第 \_\_\_\_\_ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならず、本報告に添付する。)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

## Ⅲ. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成

1. 次に関して、当該請求の範囲に記載されている発明の新規性、進歩性又は産業上の利用可能性につき、次の理由により審査しない。

☐ 国際出願全体

☒ 請求の範囲 35-49

理由:

☒ この国際出願又は請求の範囲 35-49 は、国際予備審査をすることを要しない次の事項を内容としている（具体的に記載すること）。

請求の範囲 35 ないし 49 に係る発明は、手術または治療による人体の処置方法である。（PCT 34 条(4)(a)(i)、PCT 規則 67.1(iv)）

☐ 明細書、請求の範囲若しくは図面（次に示す部分）又は請求の範囲 の記載が、不明確であるため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

☐ 全部の請求の範囲又は請求の範囲 が、明細書による十分な裏付けを欠くため、見解を示すことができない。

☒ 請求の範囲 35-49 について、国際調査報告が作成されていない。

2. スクレオチド又はアミノ酸の配列表が実施細則の附属書 C（塩基配列又はアミノ酸配列を含む明細書等の作成のためのガイドライン）に定める基準を満たしていないので、有効な国際予備審査をすることができない。

☐ 書面による配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

☐ フレキシブルディスクによる配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



## V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

## 1. 見解

新規性(N)	請求の範囲	3-34	有
	請求の範囲	1, 2, 50-56	無
進歩性(IS)	請求の範囲	22-27	有
	請求の範囲	1-21, 28-34, 50-56	無
産業上の利用可能性(IA)	請求の範囲	1-34, 50-56	有
	請求の範囲		無

## 2. 文献及び説明(PCT規則70.7)

## ○請求の範囲1, 2, 54, 55について

文献1のAbstract、第977頁左欄第13-18行、第980頁左欄第1-13行には、sPLA<sub>2</sub>阻害剤としてPX-13が記載され、また、虚血の際放出されるPLA<sub>2</sub>はII型のものであること、sPLA<sub>2</sub>が虚血再灌流に寄与すること、sPLA<sub>2</sub>の活性のコントロールが移植片を虚血や再灌流から保護することが記載されており、すなわち、請求の範囲1, 2, 54及び55の発明である、sPLA<sub>2</sub>阻害剤、特にII型PLA<sub>2</sub>阻害剤を有効成分として含有する虚血再灌流障害治療または予防剤、該剤を製造するためのII型PLA<sub>2</sub>阻害剤の使用が記載されている。

文献2の第70頁には、II型PLA<sub>2</sub>に対する抗体により処理された摘出心臓の場合、再灌流時にも細胞膜リン脂質の減少を阻害し、細胞質タンパク質の放出を減少させることが記載されており、請求の範囲1, 2, 54及び55の発明である、sPLA<sub>2</sub>阻害剤、特にII型PLA<sub>2</sub>阻害剤を有効成分として含有する虚血再灌流障害治療または予防剤、該剤を製造するためのII型PLA<sub>2</sub>阻害剤の使用が記載されている。

よって、請求の範囲1, 2及、54及び55に係る発明は新規性を有しない。

## ○請求の範囲3-21, 28-34, 50-53, 56について

文献1及び2には、請求の範囲3-21, 28-34及び50-53及び56の発明である、種々の虚血再灌流障害治療及び予防剤、sPLA<sub>2</sub>阻害剤を含有する臓器の保存液、該保存液を用いる臓器の保存方法についての記載はない。

しかし、文献3ないし15の特許請求の範囲には、sPLA<sub>2</sub>阻害活性を有する化合物が記載されていることから、文献1及び2に記載の阻害剤にかえてこれらの化合物を用いることが当業者にとって格別困難な事項であるとはいえず、また文献16の第2頁第1-19行及び第3頁第9-15行には、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、小腸などの臓器の移植に際して虚血再灌流障害を予防する薬剤を手術時あるいは摘出段階にあるこれらの臓器に適用することが記載されていることから、文献1ないし15に記載のsPLA<sub>2</sub>阻害剤をこれらの用途に用いてみることに、当業者が格別の創意を要したものであるとも認められない。

よって、請求の範囲3-21, 28-34, 50-53及び56は進歩性を有しない。

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

補充欄 (いずれかの欄の大きさが足りない場合に使用すること)

## 第 V 欄の続き

- 文献1 ; SONNINO, Roberta E., *et al.*, Dig.Dis. Sci., (1997), 42(5), pp972-981
- 文献2 ; WINDT, Leon J. D., *et al.*, Mol. Cell. Biol., (Mar. 1998), 180(1&2), pp. 65-73
- 文献3 ; E P, 6 2 0 2 1 4, A 1 (ELI LILLY AND COMPANY)
- 文献4 ; E P, 6 7 5 1 1 0, A 1 (ELI LILLY AND COMPANY)
- 文献5 ; E P, 6 2 0 2 1 5, A 1 (ELI LILLY AND COMPANY)
- 文献6 ; WO, 9 6 / 0 3 3 7 6, A 1 (ELI LILLY AND COMPANY)
- 文献7 ; WO, 9 6 / 0 3 3 8 3, A 1 (ELI LILLY AND COMPANY)
- 文献8 ; WO, 9 6 / 0 3 1 2 0, A 1 (ELI LILLY AND COMPANY)
- 文献9 ; WO, 9 8 / 1 8 4 6 4, A 1 (Eli Lilly and Company)
- 文献10 ; WO, 9 8 / 2 4 4 3 7, A 1 (Eli Lilly and Company)
- 文献11 ; WO, 9 8 / 2 4 7 9 4, A 1 (Eli Lilly and Company)
- 文献12 ; WO, 9 8 / 2 5 6 0 9, A 1 (Eli Lilly and Company)
- 文献13 ; WO, 9 7 / 2 1 7 1 6, A 1 (Eli Lilly and Company)
- 文献14 ; WO, 9 8 / 2 4 8 5 6, A 1 (Eli Lilly and Company)
- 文献15 ; WO, 9 7 / 2 1 6 6 4, A 1 (Eli Lilly and Company)
- 文献16 ; E P, 6 7 2 4 1 5, A 1 (Eisai Co., Ltd.)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

## VI. ある種の引用文献

## 1. ある種の公表された文書 (PCT規則70.10)

出願番号 特許番号	公知日 (日. 月. 年)	出願日 (日. 月. 年)	優先日 (有効な優先権の主張) (日. 月. 年)
WO, 99/51605, A1 「E Y」	14. 10. 99	31. 03. 99	31. 03. 98
WO, 99/59999, A1 「E Y」	25. 11. 99	20. 05. 99	21. 05. 98

## 2. 書面による開示以外の開示 (PCT規則70.9)

書面による開示以外の開示の種類	書面による開示以外の開示の日付 (日. 月. 年)	書面による開示以外の開示に言及している 書面の日付 (日. 月. 年)
-----------------	------------------------------	--

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## VII. 国際出願に対する意見

請求の範囲、明細書及び図面の明瞭性又は請求の範囲の明細書による十分な裏付についての意見を次に示す。

○請求の範囲 22 及び 23 について

請求の範囲 22 及び 23 には、一般式 (X I X) 及び (X X) で示される化合物を有効成分とする虚血再灌流障害治療または予防剤が記載されているが、明細書中に該化合物の合成方法については記載されておらず、明細書第 43 頁に該化合物は公知の文献に記載されているものであるとされている。

しかしながら、これらの文献に記載されている化合物には (X I X) 及び (X X) に該当する化合物については記載されていないから、一般式 (X I X) 及び (X X) で示される化合物を有効成分とする虚血再灌流障害治療または予防剤について十分な開示がなされているものとは認められない。

THIS PAGE BLANK (USPTO)



128  
Translation

PATENT COOPERATION TREATY

# PCT

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 51-05937WO	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP99/05528	International filing date (day/month/year) 07 October 1999 (07.10.99)	Priority date (day/month/year) 14 October 1998 (14.10.98)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 45/00, 31/19, 31/40, 31/435, A61P 39/06, 43/00 // C07D 209/18, 471/04		
Applicant SHIONOGI & CO., LTD.		

- This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
- This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet.  
  
☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).  
  
 These annexes consist of a total of \_\_\_\_\_ sheets.

- This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☒ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☒ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 28 January 2000 (28.01.00)	Date of completion of this report 22 May 2000 (22.05.2000)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP99/05528

## I. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application:\*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the claims:  
pages \_\_\_\_\_; as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing part of the description:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP99/05528

## III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application.
- ☒ claims Nos. 35-49

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 35-49 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

The inventions described in Claims 35-49 relates to a method for treatment of the human body by therapy or surgery, which does not require an international preliminary examination by the International Preliminary Examining Authority in accordance with PCT Article 34(4)(a)(i) and Rule 67.1(iv).

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. \_\_\_\_\_ are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

- ☐ the claims, or said claims Nos. \_\_\_\_\_ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

- ☒ no international search report has been established for said claims Nos. 35-49

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.
- ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP99/05528

**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement****1. Statement**

Novelty (N)	Claims	3-34	YES
	Claims	1,2,50-56	NO
Inventive step (IS)	Claims	22-27	YES
	Claims	1-21,28-34,50-56	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-34,50-56	YES
	Claims		NO

**2. Citations and explanations****Claims 1, 2, 54 and 55**

Document 1, Abstract; page 977, left column, lines 13-18 and page 980, left column, lines 1-13 describes PX-13 as an sPLA<sub>2</sub> inhibitor, and it further states that PLA<sub>2</sub> released during ischemia is a type-II substance, that sPLA<sub>2</sub> contributes to ischemic reflow, and that control of sPLA<sub>2</sub> activity protects tissue fragments from ischemia and reflow. More specifically, it describes remedies or preventives for ischemic reflow damage containing PLA<sub>2</sub> inhibitors, and especially the PLA<sub>2</sub> inhibitors that are the inventions of Claims 1, 2, 54 and 55, as the active ingredients and the use of type-II PLA<sub>2</sub> inhibitors in the preparation of these drugs.

Document 2, page 70 states that when resected heart tissue is treated with antibodies to type-II PLA<sub>2</sub>, it inhibits the decrease of cell membrane phospholipids during reflow, and the release of cytoplasmic proteins is also decreased. It also describes remedies or preventives for ischemic reflow damage containing PLA<sub>2</sub> inhibitors, and especially the PLA<sub>2</sub> inhibitors that are the inventions of Claims 1, 2, 54 and 55, as the active ingredients and the use of type-II PLA<sub>2</sub> inhibitors in the preparation of these drugs.

Therefore, the inventions described in Claims 1, 2, 54 and 55 do not appear to be novel.

**Claims 3-21, 28-34, 50-53 and 56**

Documents 1 and 2 do not describe remedies or preventives for various types of ischemic reflow damage that are the inventions described in Claims 3-21, 28-34, 50-53 and 56, an organ preservation fluid containing sPLA<sub>2</sub> inhibitors, or a method for preserving organs using this preservation fluid.

However, because the claims of documents 3-15 describe compounds that have sPLA<sub>2</sub> inhibitory activity, this examination finds that it is not a particularly difficult matter for persons skilled in the art to use these compounds in place of the inhibitors described in documents 1 and 2. Furthermore, because document 16, page 22, lines 1-19 and page 3, lines 9-15 describe the application of drugs to organs such as heart, liver, pancreas, kidney, intestine, and the like during surgery or at the resection stage to prevent ischemic reflow damage during organ transplantation, this examination finds that persons skilled in the art will not require particular inventiveness to use the sPLA<sub>2</sub> inhibitors described in documents 1-15 in these applications.

Therefore, the subject matter of Claims 3-21, 28-34, 50-53 and 56 does not appear to involve an inventive step.

THIS PAGE BLANK (USPTO)



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.  
PCT/JP99/05528

**Supplemental Box**

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

**Continuation of Box V (Citations and explanations):**

Document 1: Sonnino, Roberta E., et al., Dig. Dis. Sci., Vol. 42, No. 5, 1997, pp. 972-981

Document 2: Windt, Leon J. D., et al., Mol. Cell. Biol. Vol. 180, No. 1 & 2, March 1998, pp. 65-73

Document 3: EP, 620214, A1 (Eli Lilly and Company)

Document 4: EP, 675110, A1 (Eli Lilly and Company)

Document 5: EP, 620215, A1 (Eli Lilly and Company)

Document 6: WO, 96/03376, A1 (Eli Lilly and Company)

Document 7: WO, 96/03383, A1 (Eli Lilly and Company)

Document 8: WO, 96/03120, A1 (Eli Lilly and Company)

Document 9: WO, 98/18464, A1 (Eli Lilly and Company)

Document 10: WO, 98/24437, A1 (Eli Lilly and Company)

Document 11: WO, 98/24794, A1 (Eli Lilly and Company)

Document 12: WO, 98/25609, A1 (Eli Lilly and Company)

Document 13: WO, 97/21716, A1 (Eli Lilly and Company)

Document 14: WO, 98/24856, A1 (Eli Lilly and Company)

Document 15: WO, 97/21664, A1 (Eli Lilly and Company)

Document 16: EP, 672415, A1 (Eisai Co., Ltd.)

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP99/05528

## VI. Certain documents cited

### 1. Certain published documents (Rule 70.10)

<u>Application No. Patent No.</u>	<u>Publication date (day/month/year)</u>	<u>Filing date (day/month/year)</u>	<u>Priority date (valid claim) (day/month/year)</u>
WO,99/51605,A1 [EY]	14 October 1999 (14.10.1999)	31 March 1999 (31.03.1999)	31 March 1998 (31.03.1998)
WO,99/59999.A1 [EY]	25 November 1999 (25.11.1999)	20 May 1999 (20.05.1999)	21 May 1998 (21.05.1998)

### 2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

<u>Kind of non-written disclosure</u>	<u>Date of non-written disclosure (day/month/year)</u>	<u>Date of written disclosure referring to non-written disclosure (day/month/year)</u>
---------------------------------------	--	--

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP99/05528

## VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

### Claims 22 and 23

Claims 22 and 23 describe a remedy or preventative for ischemic reflow damage containing the compounds represented by General Formulas (XIX) and (XX) as active ingredients, but the method for synthesizing these compounds is not described in the Specification, and it is stated on page 43 of the Specification that these compounds are described in documents in the public domain.

However, because compounds corresponding to General Formulas (XIX) and (XX) are not included in the compounds described in these documents, this examination finds that remedies and preventives for ischemic reflow damage that contain the compounds represented by General Formulas (XIX) and (XX) as active ingredients are not adequately disclosed in this application

THIS PAGE BLANK (USPTO)